(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0089377
(43) 공개일자 2024년06월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) *A61K 31/198* (2024.01)
A61K 31/519 (2006.01) *A61K 31/685* (2006.01)
A61K 33/06 (2006.01) *A61K 33/30* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61K 9/107* (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01) *A61K 9/20* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/0056 (2013.01)
A61K 31/198 (2024.01)
(21) 출원번호 10-2024-7015045
(22) 출원일자(국제) 2022년10월03일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년05월03일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2022/059429
(87) 국제공개번호 WO 2023/057879
국제공개일자 2023년04월13일
(30) 우선권주장
63/251,935 2021년10월04일 미국(US)

(71) 출원인
뉴림 파머슈티칼스(1991) 리미티드
이스라엘, 텔 아비브 6971039, 하바젤 스트리트 27
(72) 발명자
지사펠, 나바
이스라엘, 텔 아비브 6971039, 하바젤 스트리트 27, 뉴림 파머슈티칼스(1991) 리미티드 씨/오
라우돈, 모시
이스라엘, 텔 아비브 6971039, 하바젤 스트리트 27, 뉴림 파머슈티칼스(1991) 리미티드 씨/오
(74) 대리인
특허법인이룸리온

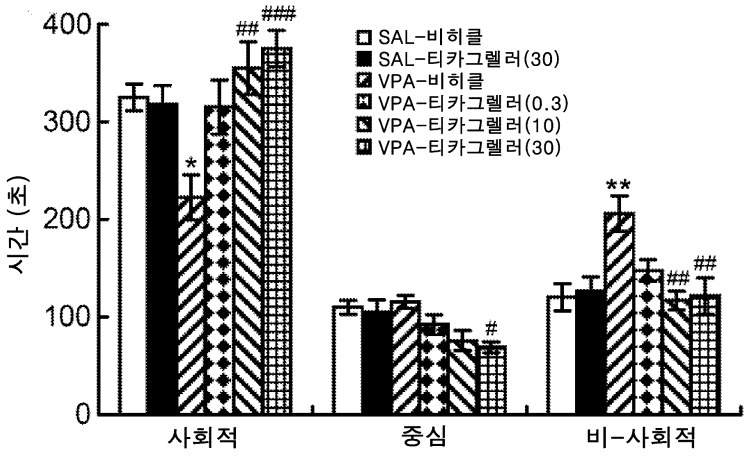
전체 청구항 수 : 총 56 항

(54) 발명의 명칭 **자폐 스펙트럼 장애를 갖는 대상체를 치료하기 위한 방법 및 생성물**

(57) 요 약

티카그렐러(ticagrelor) 또는 티카그렐러 염 또는 마그네슘 이온 함유-화합물, 아연 이온 함유-화합물, 리신 또는 리신 염, 아르기닌 또는 아르기닌 염, 레시틴, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있는 제2 제제와의 조합을 함유하는 정제 또는 액체 또는 고체 ODT 또는 ODF 또는 SMEDDS를 투여함으로써 자폐 스펙트럼 장애(autism spectrum disorder), 지적 장애, 불안 장애, 기분 장애, 사회적 상호작용의 장애, 과민성, 공격성, 자해 행동(self-injurious behavior), 과잉행동, 부주의, 또는 취약 X 증후군 또는 뇌 신경염증으로 진단된 대상체를 치료하기 위한 방법 및 생성물이며, 여기서 ODT 또는 ODF 또는 SMEDDS는 15분 이내에 >50%의 티카그렐러의 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 >50%의 제2 제제를 방출한다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 31/519 (2013.01)
A61K 31/685 (2013.01)
A61K 33/06 (2013.01)
A61K 33/30 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61K 9/006 (2013.01)
A61K 9/19 (2013.01)
A61K 9/205 (2013.01)
A61P 25/00 (2018.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

1:0.1 내지 1:50의 중량비의 티카그렐러(ticagrelor), 이의 거울상이성질체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 제2 제제, 및 부형제를 포함하는 고체 경구 붕해 정제(ODT; orally disintegrating tablet) 또는 고체 경구 용해 필름(ODF; orally dissolving film) 또는 자가-미세유화 약물 전달 시스템(SMEDDS; self-microemulsifying drug delivery system)으로서, ODT 또는 ODF 또는 SMEDDS는 37.0 ± 0.5℃의 500 mL의 탈이온수에서 50 rpm의 패들을 사용하는 미국 약전 장치 2를 사용하여 용해에 대해 테스트 시 15분 이내에 적어도 75%의 티카그렐러, 거울상이성질체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 적어도 75%의 제2 제제를 방출하는 것인, 고체 ODT 또는 고체 ODF 또는 SMEDDS.

청구항 2

제1항에 있어서, 약 50%의 최대 농도의 티카그렐러 및 약 50%의 최대 농도의 제2 제제가 섭취 1시간 이내에 건강한 인간의 혈장에 흡수되도록 하는 생체내 흡수 특성을 갖는 것인, 고체 ODT 또는 고체 ODF 또는 SMEDDS.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 약 80%의 최대 농도의 티카그렐러 및 약 80%의 최대 농도의 제2 제제가 섭취 8시간 이내에 건강한 인간의 혈장에 흡수되도록 하는 생체내 흡수 특성을 갖는 것인, 고체 ODT 또는 고체 ODF 또는 SMEDDS.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 1 mg 내지 90 mg의 티카그렐러 및 약 5 mg 내지 200 mg의 제2 제제를 포함하는 것인, 고체 ODT 또는 고체 ODF 또는 SMEDDS.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 티카그렐러 하이드로클로라이드, 티카그렐러 타르트레이트, 티카그렐러 트레오네이트, 티카그렐러 글리세레이트, 티카그렐러 카프릴레이트, 티카그렐러 시트레이트, 티카그렐러 푸마레이트, 또는 유리 염기 티카그렐러인 것인, 고체 ODT 또는 고체 ODF 또는 SMEDDS.

청구항 6

제5항에 있어서, 티카그렐러 하이드로클로라이드, 티카그렐러 타르트레이트, 티카그렐러 트레오네이트, 티카그렐러 글리세레이트, 티카그렐러 카프릴레이트, 티카그렐러 시트레이트, 또는 티카그렐러 푸마레이트, 또는 유리 염기 티카그렐러는 라세미 형태인 것인, 고체 ODT 또는 고체 ODF 또는 SMEDDS.

청구항 7

제5항에 있어서, 티카그렐러 하이드로클로라이드, 티카그렐러 타르트레이트, 티카그렐러 트레오네이트, 티카그렐러 글리세레이트, 티카그렐러 시트레이트, 티카그렐러 카프릴레이트, 또는 티카그렐러 푸마레이트, 또는 유리 염기 티카그렐러는 적어도 95% 거울상이성질체적으로 순수한 (1S,2S,3R,5S)-3-[7-[[(1R,2S)-2-(3,4-디플루오로페닐)사이클로프로필]아미노]-5-(프로필티오)-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-3-일]-5-(2-하이드록시에톡시)-1,2-사이클로펜탄디올인 것인, 고체 ODT 또는 고체 ODF 또는 SMEDDS.

청구항 8

제1항에 있어서, 티카그렐러의 거울상이성질체는 ((1S,2S,3R,5S)-3-[7-[[(1R,2S)-2-(3,4-디플루오로페닐)사이클로프로필]아미노]-5-(프로필티오)-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-3-일]-5-(2-하이드록시에톡시)-1,2-사이클로펜탄디올인 것인, 고체 ODT 또는 고체 ODF 또는 SMEDDS.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항 또는 조합에 있어서, 제2 제제는 마그네슘 이온 함유-화합물, 아연 이온 함유-화합물, 리신 또는 리신 염, 아르기닌 또는 아르기닌 염, 레시틴, 또는 이들의 조합인 것인, 고체 ODT 또는 고체 ODF 또는 SMEDDS.

청구항 10

제9항에 있어서, 마그네슘 이온 함유 화합물은 마그네슘의 브로마이드, 요오다이드, 설페이트, 아세테이트, 트레오네이트, 타르트레이트, 글리세레이트, 시트레이트, 카프릴레이트, 클로라이드, 설페이트, 아세테이트, 락테이트, 카르보네이트, 말레이트, 타우레이트, 글루코네이트, 숙시네이트, 또는 피로포스페이트인 것인, 고체 ODT 또는 고체 ODF 또는 SMEDDS.

청구항 11

제9항에 있어서, 아연 이온 함유 화합물은 브로마이드, 요오다이드, 또는 아연 이온과 염산, 피로인산, 타우르산, 황산, 아세트산, 탄산, 시트르산, 카프릴산, 카프르산, 아스코르브산, 트레온산, 타르타르산, 말산, 푸마르산, 글루콘산, 숙신산, 락트산, 글리세르산, 글리세르알데히드, 또는 알파-하이드록시-카르복실산과의 복합체인 것인, 고체 ODT 또는 고체 ODF 또는 SMEDDS.

청구항 12

제9항에 있어서, 리신은 L-리신 또는 L-리신 하이드로클로라이드인 것인, 고체 ODT 또는 고체 ODF 또는 SMEDDS.

청구항 13

제9항에 있어서, 제2 제제는 리신과 레시틴의 조합 또는 아르기닌과 레시틴의 조합인 것인, 고체 ODT 또는 고체 ODF 또는 SMEDDS.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 1:0.1 내지 1:50의 비의 마그네슘 또는 아연 화합물과 염산, 피로인산, 타우르산, 황산, 아세트산, 탄산, 시트르산, 카프릴산, 카프르산, 아스코르브산, 트레온산, 타르타르산, 말산, 푸마르산, 글루콘산, 숙신산, 락트산, 글리세르산, 글리세르알데히드, 알파-하이드록시-카르복실산, 또는 이들의 조합과의 복합체를 추가로 포함하는 것인, 고체 ODT 또는 고체 ODF 또는 SMEDDS.

청구항 15

제9항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 1:0.4 내지 1:20의 티카그렐러, 이의 거울상이성질체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 대 리신의 비를 갖는 것인, 고체 ODT 또는 고체 ODF 또는 SMEDDS.

청구항 16

제9항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 1:1 내지 1:10의 티카그렐러, 이의 거울상이성질체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 대 마그네슘 이온-함유 화합물의 비를 갖는 것인, 고체 ODT 또는 고체 ODF 또는 SMEDDS.

청구항 17

제9항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 1:5 내지 1:50의 티카그렐러, 이의 거울상이성질체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 대 아연 이온-함유 화합물의 비를 갖는 것인, 고체 ODT 또는 고체 ODF 또는 SMEDDS.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 부형제를 추가로 포함하는 것인, 고체 ODT 또는 고체 ODF 또는 SMEDDS.

청구항 19

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 중합체, 충전제, 결합제, 붕해제, 용매, 코팅, 또는 서브코팅을 추

가로 포함하는 것인, 고체 ODT 또는 고체 ODF.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 액체, 비드, 코팅 및 비코팅된 미니정제, 펠렛, 분말, 층, 필름, 또는 코어 형태의 티카그렐러 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 것인, 고체 ODT 또는 고체 ODF 또는 SMEDDS.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 50%의 수분 흡수율을 갖는 것인, 고체 ODT 또는 고체 ODF.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 10-40초의 습윤 시간을 갖는 것인, 고체 ODT 또는 고체 ODF.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, ODT는 적어도 4 N/cm^2의 인장 강도를 갖는 것인, 고체 ODT 또는 고체 ODF.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 40%의 기공률을 갖는 것인, 고체 ODT 또는 고체 ODF.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, ODT는 적어도 30N의 경도를 갖는 것인, 고체 ODT 또는 고체 ODF.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, ODT는 0.5 내지 3 ㎜의 두께를 갖는 것인, 고체 ODT 또는 고체 ODF.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, ODT는 100-1000 ㎎의 총 정제 중량을 갖는 것인, 고체 ODT 또는 고체 ODF.

청구항 28

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, ODF는 20 내지 200 ㎛의 두께를 갖는 것인, 고체 ODT 또는 고체 ODF.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 인간의 구강에 용해 시 5.5 내지 7의 pH를 갖는 것인, 고체 ODT 또는 고체 ODF.

청구항 30

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 탈이온수에 용해 시 5.5 내지 7의 pH를 갖는 것인, 고체 ODT 또는 고체 ODF.

청구항 31

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 모의 인간 타액(simulated human saliva)에 용해 시 5.5 내지 7의 pH를 갖는 것인, 고체 ODT 또는 고체 ODF.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 제제는 트레오네이트-함유 화합물이 아닌 것인, 고체 ODT 또는

고체 ODF, 또는 SMEDDS.

청구항 33

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 제제는 스테아레이트-함유 화합물이 아닌 것인, 고체 ODT 또는 고체 ODF, 또는 SMEDDS.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 오일, 계면활성제, 및 공-계면활성제를 포함하는 에멀젼 조성물을 포함하는 SMEDDS의 형태인 것인, 고체 ODT 또는 고체 ODF, 또는 SMEDDS.

청구항 35

제34항에 있어서,

(i) 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산, 또는 이들의 조합이고;

(ii) 공-계면활성제는 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 테트라글리콜, 또는 이들의 조합이고;

(iii) 오일, 카프릴산, 카프릴산 글리세리드, 또는 이들의 조합인, 고체 ODT 또는 고체 ODF, 또는 SMEDDS.

청구항 36

제34항 또는 제35항에 있어서, 에멀젼 조성물은 에멀젼 조성물의 총 중량을 기준으로 10 내지 50 중량%의 오일, 5 내지 80 중량%의 계면활성제, 및 5 내지 80 중량%의 공-계면활성제를 포함하고 SMEDDS는 15:1 내지 3:1의 중량비의 에멀젼 조성물 및 티카그렐러를 포함하는 것인, 고체 ODT 또는 고체 ODF, 또는 SMEDDS.

청구항 37

티카그렐러, 이의 거울상이성질체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 대상체에게 투여하는 단계 또는 1:0.1 내지 1:50의 중량비의 티카그렐러, 이의 거울상이성질체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염과 제2 제제의 조합을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 자폐 스펙트럼 장애(autism spectrum disorder), 지적 장애, 간질, 불안 장애, 기분 장애, 사회적 상호작용의 장애, 과민성, 공격성, 자해 행동(self-injurious behavior), 과잉행동, 부주의, 취약 X 증후군으로 진단되거나, TNFα가 상승된 것으로 진단되거나, 신경염증의 염증성 사이토카인 지표가 상승된 것으로 진단된 대상체를 치료하는 방법.

청구항 38

제37항에 있어서, 티카그렐러 또는 조합을 경구 또는 비경구로 투여하는 단계를 포함하는 것인, 방법.

청구항 39

제38항에 있어서, 티카그렐러 또는 조합을 비강내, 협측, 설하, 정맥내, 경점막, 또는 피하 투여하는 단계를 포함하는 것인, 방법.

청구항 40

제37항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 60 mg/일 미만의 티카그렐러, 이의 거울상이성질체 또는 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는 것인, 방법.

청구항 41

제37항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 40 mg/일 미만의 티카그렐러, 이의 거울상이성질체 또는 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는 것인, 방법.

청구항 42

제37항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 30 mg/일 미만의 티카그렐러, 이의 거울상이성질체 또는 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는 것인, 방법.

청구항 43

제37항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 20 mg/일 미만의 티카그렐러, 이의 거울상이성질체 또는 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는 것인, 방법.

청구항 44

제37항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 티카그렐러 혈장 수준이 대상체의 자폐증 증상을 치료하기에 충분하도록 티카그렐러, 이의 거울상이성질체 또는 약제학적으로 허용가능한 염을 전달하는 단계를 포함하는 것인, 방법.

청구항 45

제44항에 있어서, 약 50-300 ng/mL의 티카그렐러 혈장 수준이 대상체에서 달성되는 것인, 방법.

청구항 46

제44항에 있어서, 아동 또는 성인의 자폐증 증상을 치료하기에 충분한 티카그렐러 혈장 수준이 적어도 5시간 동안 유지되도록 티카그렐러, 이의 거울상이성질체 또는 약제학적으로 허용가능한 염을 전달하는 단계를 포함하는 것인, 방법.

청구항 47

제46항에 있어서, 유지되는 티카그렐러 혈장 수준은 약 50-300 ng/mL인, 방법.

청구항 48

제46항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 약 50-300 ng/mL의 티카그렐러 혈장 수준이 적어도 7시간 동안 유지되는 것인, 방법.

청구항 49

제36항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 약 80-200 ng/mL의 티카그렐러 혈장 수준이 적어도 5시간 동안 유지되는 것인, 방법.

청구항 50

제36항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 약 80-200 ng/mL의 티카그렐러 혈장 수준이 적어도 7시간 동안 유지되는 것인, 방법.

청구항 51

제36항에 있어서, 투여하는 단계는 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항의 고체 ODT 또는 ODF를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 것인, 방법.

청구항 52

제36항에 있어서, 투여하는 단계는 액체 조성물 중의 조합을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 것인, 방법.

청구항 53

제36항에 있어서, 투여하는 단계는 캡슐 중의 조합을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 것인, 방법.

청구항 54

제36항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 투여하는 단계는 투여 후 1시간 이내에 치료학적 유효량의 티카그렐러를 제공하는 것인, 방법.

청구항 55

제36항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 제제는 트레오네이트-함유 화합물이 아닌 것인, 방법.

청구항 56

제36항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 제제는 스테아레이트-함유 화합물이 아닌 것인, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 개시내용은 자폐 스펙트럼 장애(autism spectrum disorder) 및 연관된 장애를 앓고 있는 대상체를 치료하기 위한 방법 및 물질에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 자폐증 또는 자폐 스펙트럼 장애(ASD)는 사회적 상호작용 및 의사소통의 지속적인 어려움뿐만 아니라 제한된 관심 및 반복적인 행동을 특징으로 하는 복합적 신경발달 병태이다. ASD는 전형적으로 생후 첫 3년 동안 진단되며 특징적 증상 또는 행동적 특성(핵심 증상)으로 나타난다. ASD의 진단은 이제 자폐 장애, 상세불명의 전반적 발달 장애(PDD-NOS; pervasive developmental disorder not otherwise specified), 및 아스퍼거 증후군 등 별개로 진단되었던 여러 병태를 포함한다. 이러한 모든 병태는 이제 미국 정신의학 협회의 정신 장애의 진단 & 통계 편람, 제5판(DSM-V; Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition)에 제시된 바와 같은 자폐 스펙트럼 장애 진단 기준에 포괄된다.

[0003] 자폐증은 본질적으로 경미한 것부터 심각한 쇠약에 이르는 의사소통, 행동적, 및 사회적 문제로 나타날 수 있다. 자폐증은 광범위한 스펙트럼의 장애이므로, 자폐증을 갖는 두 개체는 매우 상이한 행동, 발달 수준, 및 건강 또는 지원 필요성을 나타낼 수 있다. 자폐증을 갖는 아동 및 성인에게서 관찰되는 행동은 타인과의 관계 문제 또는 사람에 대한 관심 부족, 특정한 소리, 냄새 또는 빛에 대한 극도의 민감성, 반복적인 행동 패턴, 편협한 강박적 관심사 보유, 시선 회피, 일상의 변화에 대한 적응 어려움, 및 욕구 표현의 어려움을 포함할 수 있다. 조기 진단 및 행동 중재의 발전에도 불구하고, 현재까지 ASD의 핵심 증상(사회적 의사소통 결핍 및 일상과 반복적 행동에 대한 엄격한 준수)을 구체적으로 표적화하는 미국 식품의약국(FDA; Food and Drug Administration)-승인된 약물은 존재하지 않는다. 자폐증 치료의 핵심은 행동 요법 및 교육적 중재이다. 제약 산업은 옥시토신(oxytocin), 아르바클로펜(arbaclofen), 메만틴(memantine), 및 마보글루란트(mavoglurant)를 포함하여 최근 몇 년 동안 제품 실패를 거듭하며, 자폐증에 대한 효과적인 치료법을 개발하는 데 반복적으로 실패하였다. 자폐증에서의 사회적 의사소통을 개선하기 위한 브레이크스루-태그된(breakthrough-tagged) 바소프레신 1a 수용체 길항제 발로밥탄(RG7314)을 이용한 임상 시험은 최근 무익함으로 인해 중단되었다.

[0004] 다수의 연구에서 염증, 사이토카인 조절장애, 및 항-뇌 자가항체를 포함하는, 비정상적 면역 기능이 자폐 스펙트럼 장애의 발병에 유의하게 영향을 미칠 수 있음을 보고한다. 일부 개체는 감염의 외부 징후를 나타내지 않고 대신 준임상(subclinical)(또는 무증상(asymptomatic)) 감염으로 고통받을 수 있다(Lintas 등 Association of autism with polyomavirus infection in postmortem brains. J Neurovirol. 2010 Mar;16(2):141-9).

[0005] 자폐 스펙트럼 장애 및 자폐증의 핵심 증상을 치료하기 위한 의약품에 대한 필요성은 오랫동안 존재하였으나, 충족되지 않았다.

발명의 내용

[0006] 본 개시내용은 자폐 스펙트럼 장애 및 연관된 장애를 갖는 개체에서 사회적 상호작용의 장애, 불안, 과민성, 공격성, 짜증, 급격한 기분 변화, 자해 행동(SIB; self-injurious behavior), 과잉행동, 및 부주의를 갖는 대상체를 치료하기 위한 생성물 및 방법을 포함한다. 특정한 측면에 있어서, 본 개시내용은 티카그렐러(ticagrelor) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제2 제제와 조합하여 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 티카그렐러는 또한 (1S,2S,3R,5S)-3-[7-[[(1R,2S)-2-(3,4-디플루오로페닐)사이클로프로필]아미노]-5-(프로필티오)-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-3-일]-5-(2-하이드록시에톡시)-1,2-사이클로펜탄디올)로도 공지되어 있다. 본 개시내용은 또한 티카그렐러의 거울상이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 예를 들어, 티카그렐러의 거울상이성질체 중 하나는 (1R,2R,3S,5R)-3-(7-(((1S,2R)-2-(3,4-디플루오로페닐)사이클로프로필)아미노)-5-(프로필티오)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-3-일)-5-(2-하이드록시에톡시)사이클로펜탄-1,2-디올이다. 달리 언급되지 않는 한, 용어 티카그렐러는 이의 거울상이성질체를 포함하는 것으로 광범위하게 해석되어야 한다.

[0007] 일 측면에 있어서, 본 개시내용은 티카그렐러, 이의 거울상이성질체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 단독으로 또는 1:0.1 내지 1:50의 중량비로 제2 제제와 조합하여 대상체에게 투여함으로써 자폐 스펙트럼 장애, 지적 장애, 간질, 불안 장애, 기분 장애, 사회적 상호작용의 장애, 과민성, 공격성, 자해 행동, 과잉행동, 부주의, 취약 X 증후군 또는 기타 신경염증성 장애로 진단된 대상체를 치료하는 방법을 포함한다.

[0008] 일 측면에 있어서, 본 개시내용은 티카그렐러, 이의 거울상이성질체, 또는 약제학적으로 허용가능한 염 및 제2 제제를 함유하는 경구 붕해 정제(ODT; orally disintegrating tablet) 또는 경구 용해 필름(ODF; orally dissolving film)을 포함한다. 본 개시내용의 ODT 및 ODF는 고체 경구 투여 형태이다. 통상의 기술자는 ODT 또는 ODF가 다른 경구 투여 형태, 예를 들어, 씹어먹는 정제 또는 액체와 함께 통째로 삼켜야 하는 정제와는 상이한 투여 형태이고, 상이한 약제학적 특성, 생산 기술, 및 규제 요건을 갖는다는 것을 즉시 인지할 것이다. ODT 및 ODF는 이러한 제품을 섭취하기 위해 씹거나 액체를 마실 필요 없이 타액에서의 신속한 경구 붕해를 포함하는 특정 성능 특성을 갖는다.

[0009] 일 측면에 있어서, 본 개시내용은 티카그렐러, 거울상이성질체, 또는 약제학적으로 허용가능한 염을 제2 제제와 경구 붕해 정제(ODT)의 형태로 조합하여 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0010] 일 측면에 있어서, 본 개시내용은 티카그렐러, 거울상이성질체, 또는 약제학적으로 허용가능한 염을 제2 제제와 경구 용해 필름(ODF)의 형태로 조합하여 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0011] 일 측면에 있어서, 본 개시내용은 티카그렐러, 거울상이성질체, 또는 약제학적으로 허용가능한 염을 점적 형태, 예를 들어, 자가-미세유화 약물 전달 시스템(SMEDDS; self-microemulsifying drug delivery system)으로 제2 제제와 조합하여 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0012] 일 측면에 있어서, 본 개시내용은 티카그렐러, 거울상이성질체, 또는 약제학적으로 허용가능한 염을 마그네슘 염과 조합하여 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일 측면에 있어서, 본 개시내용은 티카그렐러, 거울상이성질체, 또는 약제학적으로 허용가능한 염을 아연 염과 조합하여 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0013] 일 측면에 있어서, 본 개시내용은 티카그렐러, 거울상이성질체, 또는 약제학적으로 허용가능한 염을 리신과 조합하여 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일 측면에 있어서, 본 개시내용은 티카그렐러 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 레시틴과 조합하여 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일 측면에 있어서, 본 개시내용은 티카그렐러 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 리신 및 레시틴과 조합하여 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일 측면에 있어서, 본 개시내용은 티카그렐러 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 리신 및 마그네슘 염과 조합하여 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일 측면에 있어서, 본 개시내용은 티카그렐러 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 리신 및 아연 염과 조합하여 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일 측면에 있어서, 본 개시내용은 티카그렐러 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 아르기닌-함유 화합물과 조합하여 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0014] 일 측면에 있어서, 본 개시내용의 ODT 또는 ODF 또는 SMEDDS 내의 티카그렐러의 중량 기준 양은 기존의 티카그렐러 생성물보다 낮으며, 예를 들어, 90 mg 미만, 60 mg 미만, 40 mg 미만, 35 mg 미만, 30 mg 미만, 또는 10 mg 미만이다. 일 측면에 있어서, 본 개시내용의 방법에 따라 하루에 투여되는 티카그렐러의 중량 기준 양은 기존의 티카그렐러 레지멘에 대한 것보다 적으며, 예를 들어, 필요에 따라 일일 2 내지 4회의 90 mg/일 미만, 60 mg/일 미만, 40 mg/일 미만, 30 mg/일 미만, 20 mg/일 미만, 10 mg/일 미만, 또는 0.25-0.5 mg/체중 kg 미만이다. 일부 측면에 있어서, 단지 1회의 본 개시내용의 ODT 또는 ODF 또는 SMEDDS가 하루에 투여된다.

[0015] 일 측면에 있어서, 본 개시내용은 티카그렐러 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 추가 성분, 예를 들어, 시트르산, 아스코르브산, 트레온산, 타르타르산, 말산, 푸마르산, 카프릴산, 글루콘산, 숙신산, 락트산, 글리세르산, 및/또는 알파-하이드록시-카르복실산을 포함하지만 이에 제한되지 않는, 마그네슘 또는 아연과 복합체를 이루는 산과 조합하여 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0016] 일 측면에 있어서, 대상체는 자폐 스펙트럼 장애로 진단되었다.

[0017] 일 측면에 있어서, 대상체는 지적 장애, 간질, 불안 장애, 기분 장애, 사회적 상호작용의 장애, 과민성, 공격성, 자해 행동, 과잉행동, 및/또는 부주의를 갖는다. 일 측면에 있어서, 대상체는 취약 X 증후군을 갖는다.

[0018] 일 측면에 있어서, 대상체는 유아, 아동 또는 청소년이고 이 경우, 투여되는 티카그렐러의 양은 체중당 계산되며, 예를 들어, 0.01-3 mg/kg, 1일 1 내지 3회이다.

[0019] 일 측면에 있어서, 대상체는 혈장 내 신경염증의 지표로서 TNFα 또는 염증성 사이토카인이 상승된 것으로 진단

되었다. 본 개시내용의 주제의 기타 특징 및 특성뿐만 아니라 작동 방법, 관련 구조 요소의 기능 및 부분의 조합, 및 생산의 경제성은 하기 설명 및 첨부된 청구범위를 고려하면 더욱 명백해질 것이며, 이들은 모두 본 명세서의 일부를 형성한다.

[0020] 일 측면에 있어서, 본 개시내용은 티카그렐러 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 자폐 스펙트럼 장애, 지적 장애, 간질, 불안 장애, 기분 장애, 사회적 상호작용의 장애, 과민성, 공격성, 자해 행동, 과잉행동, 및/또는 부주의, 취약 X 증후군을 갖거나 혈장 내 신경염증의 지표로서 TNFα 또는 염증성 사이토카인이 상승된 것으로 진단된 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0021] 또 다른 측면에 있어서, 티카그렐러 및 제2 제제는 자가-미세-유화 전달 시스템(SMEDDS)에 함유되어 티카그렐러의 수용성 및 이의 생체이용률을 증가시켜야 한다. 예를 들어, 일부 측면에 있어서, 티카그렐러 제형의 용해도는 Brilinta®(시판 제품) 내의 티카그렐러와 비교하여 25℃에서 적어도 2배 더 높다.

[0022] 본 발명은 개선된 티카그렐러 투여 형태, 특히 자폐 스펙트럼 장애 및 연관된 장애를 앓고 있는 대상체의 뇌에 티카그렐러를 신속하고 안전하게 전달할 수 있는 저-투여량 형태에 대한 필요성을 다루고 있다.

도면의 간단한 설명

[0023] 도 1은 SAL-비히클, SAL-티카그렐러(30 mg/kg), VPA-비히클, VPA-티카그렐러(0.3 mg/kg), VPA-티카그렐러(10 mg/kg), 및 VPA-티카그렐러(30 mg/kg)로 처리된 마우스가 사회적 영역, 중심 영역, 또는 비-사회적 영역에서 보낸 시간에 대한 3-챔버 테스트의 결과를 나타낸다. 좌측에서 우측으로의 도 1의 막대는 상부에서 하부로의 도면 범례의 레이블의 순서와 동일하며, 즉, SAL-비히클이 가장 좌측 막대이고 VPA-티카그렐러(30 mg/kg)가 가장 우측 막대이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] 본 개시내용의 주제의 측면은 다양한 형태로 구현될 수 있지만, 하기 설명은 단지 본 개시내용에 포괄되는 주제의 특정 예로서 이러한 형태 중 일부를 개시하도록 의도된다. 따라서, 본 개시내용의 주제는 그렇게 기재된 형태 또는 구현예로 제한되도록 의도되지 않는다.

[0025] 단수형 "a", "an", 및 "the"는 문맥상 명백하게 달리 지시하지 않는 한 복수형을 포함한다.

[0026] 본원에 사용되고 기술분야에서 잘 이해되는 바와 같은 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 임상 결과를 포함하여, 유익하거나 목적하는 결과를 수득하기 위한 접근법을 의미한다. 유익하거나 목적하는 임상 결과는 검출 가능 여부에 관계없이, 하나 이상의 증상 또는 병태의 완화 또는 개선, 질환 정도의 감소, 질환 상태의 안정화(즉, 악화되지 않음), 질환 진행의 지연 또는 둔화, 질환 상태의 개선 또는 경감, 질환 재발의 감소, 및 관해(부분적이든 전체적이든)를 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. "치료하는" 및 "치료"는 또한 치료를 받지 않을 경우 예상되는 생존기간과 비교하여 생존기간을 연장하는 것을 의미할 수도 있다. 치료 방법으로서 유용한 것 외에도, 본원에 기재된 방법은 질환의 방지 또는 예방에 유용할 수 있다.

[0027] 농도, 양, 및 기타 수치 데이터는 본원에서 범위 형식으로 표현 또는 제시될 수 있다. 이러한 범위 형식은 단지 편의 및 간결함을 위해 사용된 것이므로 범위의 한계로서 명시적으로 언급된 수치 값뿐만 아니라, 해당 범위 내에 포괄된 모든 개별 수치 값 또는 하위-범위를 마치 각 수치 값 및 하위-범위가 명시적으로 언급된 것처럼 포함하는 것으로 유연하게 해석해야 한다는 점이 이해된다. 예시로서, "약 0.01 내지 2.0"의 수치 범위는 약 0.01 내지 약 2.0의 명시적으로 언급된 값뿐만 아니라, 표시된 범위 내의 개별 값 및 하위-범위도 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 따라서, 이 수치 범위에는 0.5, 0.7, 및 1.5와 같은 개별 값 및 0.5 내지 1.7, 0.7 내지 1.5, 및 1.0 내지 1.5 등과 같은 하위-범위가 포함된다. 또한, 이러한 해석은 범위의 폭 또는 기재되는 특성에 관계없이 적용되어야 한다. 또한, 달리 명시되지 않는 한, 모든 백분율은 중량을 기준임이 주목된다.

[0028] 본 개시내용의 범위를 이해함에 있어서, 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "포함하는(including) 또는 "포함하는(comprising)" 및 이들의 파생어는 언급된 특징, 요소, 성분, 그룹, 정수, 및/또는 단계의 존재를 지정하지만, 언급되지 않은 기타 특징, 요소, 성분, 그룹, 정수 및/또는 단계의 존재를 배제하지 않는 개방형 용어로 의도된다. 전술한 내용은 또한 용어 "포함하는(including)", "갖는" 및 이들의 파생어와 같은 유사한 의미를 갖는 단어에도 적용된다. 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "이루어진" 및 이의 파생어는 언급된 특징, 요소, 성분, 그룹, 정수, 및/또는 단계의 존재를 지정하지만, 언급되지 않은 기타 특징, 요소, 성분, 그룹, 정수 및/또는 단계의 존재를 배제하는 폐쇄형 용어로 의도된다. 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "본질적으로 이루어진"은 언급

된 특징, 요소, 성분, 그룹, 정수, 및/또는 단계의 존재뿐만 아니라 특징, 요소, 성분, 그룹, 정수, 및/또는 단계의 기본적이고 신규한 특성(들)에 실질적으로 영향을 미치지 않는 것들을 지정하는 것으로 의도된다. 이러한 전환 용어(즉, "포함하는(comprising)", "이루어진", 또는 "본질적으로 이루어진") 중 임의의 하나에 대한 언급은 구체적으로 사용되지 않은 임의의 기타 전환 용어에 대한 대체를 직접적으로 뒷받침한다는 것으로 이해된다. 예를 들어, 용어 "포함하는(comprising)"을 "본질적으로 이루어진"으로 보정하는 것은 이 정의에 의해 직접적으로 뒷받침될 것이다.

[0029] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "약"은 주어진 값이 엔드포인트의 "약간 초과" 또는 "약간 미만"일 수 있음을 제공함으로써 수치 범위 엔드포인트에 유연성을 제공하는 데 사용된다. 이 용어의 유연성의 정도는 특정 변수에 의해 지시될 수 있으며 이를 경험 및 본원의 연관된 설명에 기초하여 결정하는 것은 통상의 기술자의 지식 내에 있을 것이다. 예를 들어, 일 측면에 있어서, 유연성의 정도는 수치 값의 약 ±10% 이내일 수 있다. 또 다른 측면에 있어서, 유연성의 정도는 수치 값의 약 ±5% 이내일 수 있다. 추가 측면에 있어서, 유연성의 정도는 수치 값의 약 ±2%, ±1%, 또는 ±0.05% 이내일 수 있다.

[0030] 일반적으로 본원에서, 용어 "또는"은 "및/또는"을 포함한다.

[0031] 본원에 사용된 바와 같은, 복수의 화합물, 요소, 또는 단계는 편의를 위해 공통 목록에 제시될 수 있다. 그러나, 이러한 목록은 목록의 각 구성원이 별개의 고유한 구성원으로서 개별적으로 식별되는 것처럼 해석되어야 한다. 따라서, 이러한 목록의 개별 구성원은 반대 표시가 없는 한 공통 그룹에 제시된다는 이유만으로 동일한 목록의 임의의 다른 구성원과 사실상 동등한 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0032] 또한, 특정한 조성물, 요소, 부형제, 성분, 장애, 병태, 특성, 단계 등은 하나의 특정 구현예 또는 측면의 맥락에서 또는 본 개시내용의 별개의 단락 또는 섹션에서 논의될 수 있다. 이는 단지 편의 및 간결함을 위한 것이며, 임의의 이러한 개시내용은 본 개시내용 및 청구범위 어디에서나 발견되는 임의의 다른 구현예 또는 측면에 동일하게 적용가능하고 이와 조합되도록 의도되며, 이들은 모두 출원일에 출원 및 청구된 발명을 형성한다는 것이 이해된다. 예를 들어, ODT ODF 또는 SMEDDS 또는 특정한 대상체를 치료하는 방법과 관련하여 기재되는 방법 단계, 활성제, 키트, 또는 조성물의 목록은 본 개시내용의 임의의 다른 부분에 기재되는 조성물, 제형, ODT, ODF, SMEDDS, 및 방법과 관련된 구현예에 대해 직접적으로 뒷받침되는 것으로 의도되며, 해당 방법 단계, 활성제, 키트, 또는 조성물이 해당 구현예 또는 측면의 맥락 또는 섹션에 재열거되지 않은 경우에도 마찬가지이다.

[0033] 본 발명의 조성물은 경구, 비경구(피하, 근육내, 정맥내, 경피, 진피하, 및 피내 포함), 경점막, 흡입 스프레이, 국소, 직장, 패치 또는 마이크로패치, 비강, 협측, 질 또는 이식된 저장소를 포함하지만 이에 제한되지 않는 투여 형태에 대한 임의의 적합한 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 제공되는 화합물 또는 조성물은 정맥내 및/또는 복강내로 투여가능하다. 적합한 투여 형태는, 제한 없이, 예를 들어, 액체 형태, 겔 형태, 반-액체(예를 들어, 일부 고체를 함유하는, 점성 액체와 같은, 액체) 형태, 반-고체(일부 액체를 함유하는 고체) 형태, 및/또는 고체 형태를 포함한다. 단지 예로서, 정제 형태, 캡슐 형태, 식품 형태, 씹어먹는 형태, 씹지 않는 형태, 서방성(slow-release) 또는 지속-방출(sustained-release) 형태, 비-서방성 또는 비-지속-방출 형태(예를 들어, 즉시 방출 형태), 및/또는 이와 유사한 것이 이용될 수 있다. 액체 약제학적으로 허용가능한 조성물은, 예를 들어, 본 개시내용의 화합물을 물, 식염수, 수성 덱스트로스, 글리세롤, 또는 에탄올과 같은 액체 부형제에, 또는 SMEDDS로서 용해 또는 분산시킴으로써 제조될 수 있다. 조성물은 또한 기타 의약 제제, 약제학적 제제, 애주번트, 담체, 및 보조 물질, 예컨대, 습윤제 또는 유화제, 및 pH 완충제를 함유할 수도 있다.

[0034] 바람직하게는, 조성물은 경구, 비강내, 협측, 또는 설하 투여된다. 일부 측면에 있어서, 약제학적으로 허용가능한 조성물을 캡슐, 정제, 수성 현탁액 또는 용액을 포함하지만, 이에 제한되지 않는, 임의의 경구적으로 허용가능한 투여 형태로 투여하는 단계를 포함하는 방법이다. 경구 사용을 위해 수성 현탁액이 필요한 경우, 활성 성분은 유화제 및 현탁화제와 조합된다. 목적하는 경우, 특정한 감미제, 향미제 또는 착색제가 또한 첨가될 수도 있다. 일부 구현예에 있어서, 제공되는 경구 제형은 즉시 방출 또는 지속/지연 방출용으로 제형화된다. 일부 구현예에 있어서, 조성물은 정제, 로젠지 및 향정을 포함하여, 협측 또는 설하 투여에 적합하다. 제공되는 화합물은 또한 마이크로-캡슐화된 형태일 수도 있다.

[0035] 본 발명의 약제학적으로 허용가능한 조성물은 또한 비강 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여될 수도 있다.

[0036] 일부 측면에 있어서, 본 발명의 약제학적으로 허용가능한 조성물은 복강내 투여용으로 제형화된다.

[0037] 본 개시내용은 티카그렐러, 이의 거울상이성질체, 또는 약제학적으로 허용가능한 염 및 제2 제제를 함유하는 ODT를 제공한다. 일부 측면에 있어서, 제2 제제는 마그네슘 염, 아연 염, 리신, 레시틴, 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 측면에 있어서, ODT는 시트르산, 아스코르브산, 카프릴산, 트레온산, 타르타르산, 말산, 푸마르산, 글루콘산, 숙신산, 락트산, 글리세르산, 알파-하이드록시-카르복실산, 아미노산 및 이들의 마그네슘 또는 아연 염을 포함하지만 이에 제한되지 않는 추가 성분을 추가로 포함할 수 있다.

[0038] 본 개시내용은 또한 티카그렐러, 이의 거울상이성질체, 또는 약제학적으로 허용가능한 염 및 제2 제제를 함유하는 ODF를 제공한다. 일부 측면에 있어서, 제2 제제는 마그네슘 함유-화합물, 아연 함유-화합물, 리신(예를 들어, L-리신) 또는 리신 염(예를 들어, 리신 HCl), 레시틴, 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 측면에 있어서, ODF는 염산, 피로인산, 타우르산, 황산, 아세트산, 카프릴산, 탄산, 시트르산, 아스코르브산, 트레온산, 타르타르산, 말산, 푸마르산, 글루콘산, 숙신산, 락트산, 글리세르산, 글리세르알데히드, 알파-하이드록시-카르복실산, 아미노산 및 이들의 마그네슘 또는 아연 염을 포함하지만 이에 제한되지 않는 추가 성분을 추가로 포함할 수 있다.

[0039] 일부 측면에 있어서, ODT 또는 ODF는 5 mg 내지 200 mg의 티카그렐러, 이의 거울상이성질체, 또는 약제학적으로 허용가능한 염을 함유한다. 일부 측면에 있어서, ODT 또는 ODF는 1 mg 내지 90 mg의 티카그렐러, 이의 거울상이성질체, 또는 약제학적으로 허용가능한 염을 함유한다. 일부 측면에 있어서, ODT 또는 ODF는 4 mg 내지 60 mg의 티카그렐러, 이의 거울상이성질체, 또는 약제학적으로 허용가능한 염을 함유한다. 일부 측면에 있어서, ODT 또는 ODF는 4 mg 내지 50 mg의 티카그렐러, 이의 거울상이성질체, 또는 약제학적으로 허용가능한 염을 함유한다. 일부 측면에 있어서, ODT 또는 ODF는 5 mg 내지 50 mg의 티카그렐러, 이의 거울상이성질체, 또는 약제학적으로 허용가능한 염을 함유한다. 일부 측면에 있어서, ODT 또는 ODF는 5 mg 내지 40 mg의 티카그렐러, 이의 거울상이성질체, 또는 약제학적으로 허용가능한 염을 함유한다. 일부 측면에 있어서, ODT 또는 ODF는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 또는 65 mg의 티카그렐러, 이의 거울상이성질체, 또는 약제학적으로 허용가능한 염을 함유한다.

[0040] 일부 측면에 있어서, ODT 또는 ODF는 1 mg 내지 300 mg의 제2 제제를 함유한다. 일부 측면에 있어서, ODT 또는 ODF는 2 mg 내지 250 mg의 제2 제제를 함유한다. 일부 측면에 있어서, ODT 또는 ODF는 3 mg 내지 225 mg의 제2 제제를 함유한다. 일부 측면에 있어서, ODT 또는 ODF는 4 mg 내지 200 mg의 제2 제제를 함유한다. 일부 측면에 있어서, ODT 또는 ODF는 5 mg 내지 175 mg의 제2 제제를 함유한다. 일부 측면에 있어서, ODT 또는 ODF는 5 mg 내지 160 mg의 제2 제제를 함유한다. 일부 측면에 있어서, ODT 또는 ODF는 6 mg 내지 150 mg의 제2 제제를 함유한다. 일부 측면에 있어서, ODT 또는 ODF는 7 mg 내지 140 mg의 제2 제제를 함유한다. 일부 측면에 있어서, ODT 또는 ODF는 8 mg 내지 130 mg의 제2 제제를 함유한다. 일부 측면에 있어서, ODT 또는 ODF는 9 mg 내지 120 mg의 제2 제제를 함유한다. 일부 측면에 있어서, ODT 또는 ODF는 10 mg 내지 110 mg의 제2 제제를 함유한다. 일부 측면에 있어서, ODT 또는 ODF는 15 mg 내지 100 mg의 제2 제제를 함유한다. 일부 측면에 있어서, ODT 또는 ODF는 20 mg 내지 80 mg의 제2 제제를 함유한다. 일부 측면에 있어서, ODT 또는 ODF는 25 mg 내지 75 mg의 제2 제제를 함유한다. 일부 측면에 있어서, ODT 또는 ODF는 30 mg 내지 60 mg의 제2 제제를 함유한다. 일부 측면에 있어서, ODT 또는 ODF는 35 mg 내지 55 mg의 제2 제제를 함유한다. 일부 측면에 있어서, ODT 또는 ODF는 40 mg 내지 50 mg의 제2 제제를 함유한다. 일부 측면에 있어서, ODT 또는 ODF는 2 mg 내지 160 mg의 리신을 함유할 수 있다. 일부 측면에 있어서, 제2 제제는 ODT 또는 ODF의 총 중량의 10% 내지 50 중량%이다.

[0041] 일부 측면에 있어서, ODT 또는 ODF는 티카그렐러 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제2 제제에 대해 1:0.1 내지 1:100의 비로 함유한다. 일부 측면에 있어서, ODT 또는 ODF는 티카그렐러 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제2 제제에 대해 1:0.3 내지 1:80의 비로 함유한다. 일부 측면에 있어서, ODT 또는 ODF는 티카그렐러 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제2 제제에 대해 1:0.5 내지 1:70의 비로 함유한다. 일부 측면에 있어서, ODT 또는 ODF는 티카그렐러 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제2 제제에 대해 1:0.8 내지 1:60의 비로 함유한다. 일부 측면에 있어서, ODT 또는 ODF는 티카그렐러 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제2 제제에 대해 1:1 내지 1:50의 비로 함유한다. 일부 측면에 있어서, ODT 또는 ODF는 티카그렐러 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제2 제제에 대해 1:1 내지 1:40의 비로 함유한다. 일부 측면에 있어서, ODT 또는 ODF는 티카그렐러 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제2 제제에 대해 1:1 내지 1:30의 비로 함유한다. 일부 측면에 있어서, ODT 또는 ODF는 티카그렐러 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제2 제제에 대해 1:1 내지 1:20의 비로 함유한다. 일부 측면에 있어서, ODT 또는 ODF는 티카그렐러 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제2 제제에 대해 1:1 내지 1:10의 비로 함유한다. 일부 측면에 있어서, ODT 또는 ODF는 티카그렐러 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제2 제제에 대해 1:1 내지 1:9의 비로 함유한다. 일부 측면에 있어서,

ODT 또는 ODF는 티카그렐러 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제2 제제에 대해 1:1 내지 1:8의 비로 함유한다. 일부 측면에 있어서, ODT 또는 ODF는 티카그렐러 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제2 제제에 대해 1:1 내지 1:7의 비로 함유한다. 일부 측면에 있어서, ODT 또는 ODF는 티카그렐러 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제2 제제에 대해 1:1 내지 1:6의 비로 함유한다. 일부 측면에 있어서, ODT 또는 ODF는 티카그렐러 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제2 제제에 대해 1:1 내지 1:5의 비로 함유한다. 일부 측면에 있어서, ODT 또는 ODF는 티카그렐러 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제2 제제에 대해 1:1 내지 1:4의 비로 함유한다. 일부 측면에 있어서, ODT 또는 ODF는 티카그렐러 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제2 제제에 대해 1:1 내지 1:3의 비로 함유한다. 일부 측면에 있어서, ODT 또는 ODF는 티카그렐러 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제2 제제에 대해 1:1 내지 1:2의 비로 함유한다. 특정한 측면에 있어서, ODT 또는 ODF는 티카그렐러 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 리신에 대해 1:0.1 내지 1:10, 1:0.4, 1:2, 또는 1:4의 비로 함유할 수 있다.

[0042] 일부 측면에 있어서, ODT 또는 ODF는 제2 제제로서 리신 또는 리신 염을 함유한다. 일부 측면에 있어서, ODT 또는 ODF는 제2 제제로서 레시틴을 함유한다. 일부 측면에 있어서, ODT 또는 ODF는 제2 제제로서 리신과 레시틴의 조합을 함유한다.

[0043] 일부 측면에 있어서, ODT 또는 ODF는 티카그렐러를 유리 염기 또는 티카그렐러의 산 부가염으로서 함유한다. 일부 측면에 있어서, 티카그렐러의 산 부가염은 임의의 약제학적으로 허용가능한 산 부가염이다. 일부 측면에 있어서, 티카그렐러의 산 부가염은, 예를 들어, 티카그렐러 하이드로클로라이드, 티카그렐러 타르트레이트, 티카그렐러 트레오네이트, 티카그렐러 글리세레이트, 티카그렐러 시트레이트, 또는 티카그렐러 푸마레이트를 포함한다.

[0044] 일부 측면에 있어서, ODT 또는 ODF는 하나 이상의 마그네슘 염 또는 마그네슘 화합물 또는 아연 염 또는 아연 화합물을 함유한다. 일부 측면에 있어서, ODT 또는 ODF는 브로마이드, 요오다이드, 또는 염산, 피로인산, 타우르산, 황산, 아세트산, 탄산, 시트르산, 아스코르브산, 트레온산, 타르타르산, 말산, 푸마르산, 글루콘산, 숙신산, 락트산, 글리세르산, 글리세르알데히드, 알파-하이드록시-카르복실산, 아미노산 및 이들의 마그네슘 또는 아연 염과의 마그네슘 또는 아연 화합물의 복합체를 함유한다. 일부 측면에 있어서, 제2 제제 또는 염은 트레오네이트-함유 화합물이 아니다(예를 들어, 마그네슘 트레오네이트가 아님). 일부 측면에 있어서, 제2 제제 또는 염은 스테아레이트-함유 화합물이 아니다(예를 들어, 마그네슘 스테아레이트가 아님).

[0045] ODT는 전형적으로 단일 단위 형태 또는 각각 활성 성분을 함유하는, 다수의 입자가 단일 투여 형태로 압축되는 다중단위 시스템으로 생성된다. ODT를 생산하는 기존 방법에서 정제는 부드럽고, 마손되기 쉬우며(friable), 전형적인 블리스터 팩 또는 병에 포장하기에 부적합할 수 있다. 따라서, ODT를 생산 및 보관 동안 안정하고 또한 허용가능한 마손도를 갖는 다중단위 시스템으로 설계하는 것은 여전히 어려운 과제로 남아 있다.

[0046] 약제학적 조성물은 경구 붕해 정제(ODT), 예를 들어, 압축된 ODT의 형태일 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "경구 붕해 정제"는 투여 후 특정한 시간 이내에 필요로 하는 대상체의 구강에서 실질적으로 붕해되는 정제를 지칭한다. 붕해는, 예를 들어, 본원에 참조로 포함된, USP <701> 붕해 테스트를 사용하여 시험관내에서 측정될 수 있다. 추가로, "경구 붕해 정제"는 혀, 볼, 및/또는 입의 점막 조직과 접촉 시 대상체의 협강에 투여된 후 정제의 구조적 완전성이 상실되는 것을 지칭할 수 있다. 경구 붕해 정제는 전형적으로 타액 생성을 자극하고 조성물의 붕해를 향상시키는 혀(설측 투여) 상에 배치된다. 일부 측면에 있어서, ODT는 본원에 기재된 하나 이상의 활성 성분 및/또는 부형제를 함유하는 하나 이상의 모집단의 과립, 비드, 펠렛, 또는 분말을 함유할 수 있다.

[0047] 본 개시내용의 약제학적 조성물은 ODF의 형태일 수 있다. 본 개시내용에 따른 ODF는 인간 대상체의 입에서 약 1초 내지 약 60초 내에, 예를 들어, 5 내지 50초, 10 내지 40초, 또는 15 내지 30초 내에 용해된다. 본 개시내용에 따른 ODF는 유연성, 습윤성(wettability)이 높고, 구강 점막에 비-자극성이다.

[0048] 본 개시내용에 따른 ODF는 다수의 층을 함유할 수 있다. 하나 이상의 활성 성분이 ODF의 각 층에 함유될 수 있다. 일부 측면에 있어서, 하나 이상의 중합체, 완충제, 또는 산이 본 개시내용의 ODF의 하나 이상의 층에 제공될 수 있다.

[0049] 본 개시내용에 따른 ODF는 0.01 내지 10 mil의 두께를 가질 수 있다. 본 개시내용에 따른 ODF는 10 내지 200 미크론의 두께를 가질 수 있다.

[0050] 본 개시내용에 따른 ODF는 용해 속도가 상이한 영역을 가질 수 있다. 본 개시내용에 따른 ODF는 에틸 셀룰로오

스, 하이드록시프로필 에틸 셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스 프탈레이트, 아크릴 중합체, 비닐 아세테이트, 소듐 설폰화 폴리에스테르, 카르복실화 아크릴, 트리메틸펜탄디올/아디프산/글리세린 크로스 중합체, 폴리글리세롤-2-디이소스테아레이트/IPDI 공중합체, 카르복실화 비닐 아세테이트 공중합체, 비닐피롤리돈/비닐 아세테이트/알킬아미노아크릴레이트 삼원공중합체, 비닐피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트, 폴리비닐아세테이트 프탈레이트, 폴리(에틸아크릴레이트 메타크릴산) 공중합체, 셀락, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 폴리(메틸 비닐 에테르/말레산) 모노에틸 에스테르, 폴리(메틸 비닐 에테르/말레산) n-부틸 에스테르, 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스(HPMC; hydroxypropylmethyl cellulose), 하이드록시프로필 셀룰로오스(HPC; hydroxypropyl cellulose), 풀루란, 카르복시메틸 셀룰로오스(CMC; carboxymethyl cellulose), 펙틴, 전분, 폴리비닐 아세테이트(PVA; polyvinyl acetate), 폴리비닐 피롤리돈(PVP; polyvinyl pyrrolidone), 폴리비닐 알코올-폴리에틸렌 글리콜 그라프트 공중합체, 프로필파라벤 소듐, 메틸파라벤 소듐, 크로스포비돈, 크로스카르멜로스 소듐, 폴리비닐피롤리돈, 소듐 알기네이트, 폴리알킬렌 글리콜, 폴리알킬렌 옥사이드, 폴리에틸렌 글리콜(PEG; polyethylene glycol), 잔탄 검, 트래거캔스 검, 구아 검, 아카시아 검, 아라비아 검, 폴리아크릴산, 메틸메타크릴레이트 공중합체, 카르복시비닐 중합체, 알릴 펜타에리트리톨과 가교결합된 아크릴산 및 C10-C30 알킬 아크릴레이트의 중합체, 전분, 미정질 셀룰로오스, 아밀로오스, 고아밀로오스 전분, 하이드록시프로필화 고아밀로오스 전분, 덱스트린, 펙틴, 키틴, 키토산, 레반, 엘리산, 콜라겐, 젤라틴, 제인, 글루텐, 분리 대두 단백질, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 분리 유청 단백질, 카제인, 가소제, 감미제 및 향미제, 착색제, 타액-자극제, 및 증점제를 포함하지만, 이에 제한되지 않는 중합체를 함유할 수 있다. 중합체성 물질은 약 0.1% 내지 약 99%, 예를 들어, 약 10% 내지 약 90%, 약 20% 내지 약 80%, 약 30% 내지 약 70%, 또는 약 40% 내지 약 65% 범위의 양으로 존재한다. 중합체성 물질의 분자량은 약 1,000 내지 900,000, 보다 구체적으로 약 5,000 내지 600,000, 7,000 내지 400,000, 10,000 내지 200,000, 12,000 내지 100,000, 또는 15,000 내지 80,000 범위일 수 있다. ODT 또는 ODF는 또한 하나 이상의 용매를 함유할 수도 있다. 용매는 유기 또는 무기 용매, 극성 유기 용매, 비-극성 유기 용매, 물, 알코올, 메틸렌 클로라이드, 또는 당 알코올을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 측면에 있어서, 당 알코올은 알리톨, 아라비톨, 덱스트로스, 둘시톨, 에리트리톨, 갈락티톨, 글리콜, 글리세롤, 이디톨, 이소말트, 락티톨, 말티톨, 만니톨, 소르비톨, 트레이톨, 자일리톨, 및 이들의 조합을 포함할 수 있다. 가소제는 벤질 벤조에이트, 클로로부탄올, 디부틸 세바케이트, 디에틸 프탈레이트, 글리세롤, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 소르비톨, 트리아세틴 및 트리에틸 시트레이트를 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 추가적인 임의의 성분은 맛 개질제, 예컨대, 향료, 감미료, 및 맛-차폐제; 착색제; 폴리글리콜, 예컨대, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜 및 글리세롤; 산화 방지용 킬레이트제, 예컨대, 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA; ethylenediaminetetraacetic acid); 충전제, 예컨대, 소르비톨, 만니톨, 수크로로스(sucrolose), 락티톨, 에리트리톨, 말티톨, 락토스, 수크로스, 자일리톨, 실리카, 덱스트레이트, 글루코스, 프럭토스, 사카린 및 그 다양한 염, 예컨대, 소듐 염; 디펩티드 감미료, 예컨대, 아스파탐; 디하이드로칼콘 화합물, 글리시리진, 스테비아 레바우디아나(스테비오시드), 수크로스의 클로로 유도체, 예컨대, 수크랄로스, 당 알코올, 당 및 트레할로스, 및 유화제, 예컨대, 피마자유, 세틸 알코올, 및 수소화 식물성 오일을 포함하지만, 이에 제한되지 않는, 표면 및 방출 개질제를 포함할 수 있다. 감미료는 가용성 사카린 염(예를 들어, 소듐 및 칼슘 염); 사카린의 유리 산 형태; 사이클라메이트 염; 아스파탐; 및 3,4-디하이드로-6-메틸-1,2,3-옥사티아진-4-온-2,2-디옥사이드의 포타슘, 칼슘, 소듐, 및 암모늄 염을 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다.

[0051] 약제학적 조성물은 수-난용성(poorly water-soluble) 약물 또는 약제학적 조성물의 생체이용률을 증가시키기 위해 경구 투여되는 SMEDDS의 형태일 수 있다. SMEDDS 제형은 일반적으로 오일 또는 지질 물질, 계면활성제, 및 친수성 공-계면활성제를 포함하는 에멀젼을 포함한다. 수-난용성 약물 또는 약제는 자가-미세유화 부형제 제형에 유화되어 약물 또는 약제학적 제형의 생체내 생체이용률을 증가시킨다. 추가적으로, 티카그렐러와 같은, 수-난용성 약물은 본 발명에 따라 처리될 수 있으며 수-난용성일 수도 있고 아닐 수도 있는 기타 약물 및/또는 약제학적 성분과 조합하여 사용될 수 있다.

[0052] 본 발명의 SMEDDS 약제학적 조성물은 티카그렐러의 경구 투여용으로 제형화될 수 있으며, 예를 들어, 에멀젼, 수성 또는 유성 현탁액, 충전 경질 또는 연질 캡슐 또는 시럽(50-300mg 티카그렐러/ml) 또는 제조된 분말 또는 과립, 트로키, 정제 또는 로젠지 등이 있을 수 있다. 정제 및 캡슐과 같은 제형으로 제형화하기 위한 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 첨가제는 결합제, 예컨대, 락토스, 사카로스, 소르비톨, 만니톨, 전분, 아밀로펙틴, 셀룰로오스 또는 젤라틴; 부형제, 예컨대, 디칼슘 포스페이트; 붕해제, 예컨대, 옥수수 전분 또는 고구마 전분; 활택제, 예컨대, 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 소듐 스테아릴 푸마레이트를 포함한다.

[0053] 자가-미세유화 제형의 오일 상은 카프릴산 / 카프르산 글리세리드와 같은 화합물을 함유하는 하나 이상의 지질 또는 글리세리드를 포함하지만, 또한 기타 적합한 오일 상 화합물, 예를 들어, 폴리옥실글리세리드, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 트리글리세리드, 프로필렌 글리콜 유도체, 및 글리세릴 모노올레에이트도 포함할 수 있다.

[0054] 본 발명의 자가-미세유화 제형에 사용되는 적합한 계면활성제 또는 유화제는 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체, 카프릴로카프로일 마크로골 글리세리드, 소르비탄 유도체, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체 및 기타 적합한 계면활성제, 예를 들어, 장쇄 알킬 설포네이트/설페이트, 예컨대, 소듐 도데실벤젠 설포네이트, 소듐 라우릴 설페이트, 및 디알킬 소듐 설포숙시네이트, 4차 암모늄 염, 지방 알코올, 예컨대, 라우릴, 세틸, 및 스테릴, 글리세릴에스테르, 지방산 에스테르, 및 이들의 폴리옥시에틸렌 유도체를 포함한다.

[0055] 본 발명의 자가-유화 부형제 제형과 함께 사용하기에 적합한 공-계면활성제는 테트라글리콜, 프로필렌 글리콜, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 및 폴리에틸렌 글리콜 및 중간쇄 길이의 알코올, 예컨대, 헥산올, 펜탄올, 및 옥탄올로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상을 함유할 수 있으며, 이는 오일/물 계면을 감소시키고 에멀젼의 자발적 제형화를 가능하게 하는 것으로 공지되어 있다.

[0056] 본 발명의 자가-미세유화 부형제 제형으로 약물을 유화시킴으로써 약물 및/또는 약제학적 성분 또는 제형의 생체이용률을 증가시키기 위한 약물 전달 시스템을 제조하는 방법은 티카그렐러 및 추가적인 성분을 계면활성제, 공-계면활성제 및 오일의 혼합물에 가용화시키는 단계를 포함한다. 이어서, 에멀젼이 액적, 연질 또는 경질-충전된 젤라틴 캡슐과 같은 적합한 투여 형태에 첨가되어 냉각될 수 있다.

[0057] 본 발명의 자가-미세유화 제형 내 계면활성제와 공-계면활성제의 상대적 비율은 제형의 가용화 및 용해 특성에 영향을 미칠 수 있다. 일부 측면에 있어서, 에멀젼 조성물은 15:1 내지 3:1의 중량비의 에멀젼 조성물 및 티카그렐러를 함유하는 것을 특징으로 하는 자기-유화 약물 전달 시스템 및 에멀젼 조성물의 총 중량을 기준으로 약 10 내지 50 중량%의 오일, 5 내지 80 중량%의 계면활성제 및 5 내지 80 중량%의 공-계면활성제를 함유할 수 있다.

[0058] 본 개시내용의 고체 제형은 입맛에 맞으며, 예를 들어, 환자 순응도(compliance) 또는 투여 레지멘에 대한 충실도(adherence)를 유지하기 위해 좋은 맛 및 식감과 같은 허용가능한 감각수용성 특성을 갖는 동시에, 개시된 약동학적 및 생체이용률 특성을 제공하여 목적하는 치료학적 효과를 제공한다. 맛-차폐 성분은 약물 방출을 억제하거나 지연시키고 약물 용해도를 감소시켜 허용가능하지 않은 약동학적 특성을 제공할 수 있다. 반대로, 신속한 방출을 촉진하는 제형의 성분은 목적하지 않는 맛 또는 식감 특성을 초래할 수 있다. 따라서, 허용가능한 고체 ODT 또는 ODF 제형은 허용가능한 약동학을 갖는 입맛에 맞는(예를 들어, 맛이 차폐된) 신속하게 붕해되는 조성물을 제공하기 위해 이러한 모순되는 특성의 균형을 유지해야 한다.

[0059] 일부 구현예에 있어서, 본 개시내용의 경구 투여 형태는 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 카라기난, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 알코올 또는 이들의 혼합물 또는 조합 중 적어도 하나를 함유할 수 있다. ODT는 코어, 서브코팅, 및/또는 코팅을 함유할 수 있다.

[0060] 일부 측면에 있어서, 활성 성분은, 예를 들어, 매트릭스, 층, 중합체, 겔-형성 영역, 및/또는 겔에 캡슐화된다. 경구 붕해 정제를 40℃ 및 75% 상대 습도의 가속 보관 조건 하에서 1-3개월 동안 방치한 후 측정되는 불순물 수준이 약제학적으로 허용가능한 필수 기준 미만으로 되어 상업적 사용에 적합하도록 안정화가 제공될 수 있다.

[0061] 일부 구현예에 있어서, ODT는 티카그렐러 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제2 활성제와 액체 용액 또는 현탁액에서 혼합하고, 몰드에 충전하고, 동결-건조시킴으로써 생성되었다. 일부 측면에 있어서, 본 개시내용의 ODT 또는 ODF는 무균적으로 생성된다. 일부 측면에 있어서, 본 개시내용의 ODT 또는 ODF는 최종적으로 멸균된다.

[0062] 일부 구현예에 있어서, ODT는 코팅으로 코팅될 수 있다. 특정한 구현예에 있어서, 코어에 적용되는 장용 코팅은 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트(HPMCP; hydroxypropyl methylcellulose phthalate), 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS; hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate), 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트(CAP; cellulose acetate phthalate), 셸락, 폴리메타크릴산, 폴리메틸 메타크릴레이트, 폴리에틸 메타크릴레이트, 폴리에틸 아크릴레이트 또는 이들의 혼합물 또는 조합 중 하나 이상을 포함하며, 각 가능성은 별개의 측면을 나타낸다. 다양한 구현예에 있어서, 다수의 코어는 장용성 코팅에 대한 언더코트로서 서브코팅 및/또는 장용

성 코팅에 대한 오버코트로서 역장용성 중합체를 포함하는 코팅으로 추가로 코팅된다. 각 가능성은 별개의 구현예를 나타낸다. 특정 구현예에 있어서, 코어에 적용되는 서브코팅은 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 알코올 또는 이들의 혼합물 또는 조합 중 하나 이상을 포함하며, 각 가능성은 별개의 측면을 나타낸다.

[0063] 일부 구현예에 있어서, 본 발명의 ODT는 수용성 중합체, 둘 이상의 수용성 중합체의 조합 또는 수용성 중합체와 수-불용성 또는 수-난용성 중합체의 조합을 포함한다. 본 발명의 경구 용해 제형에 사용될 수 있는 수용성 중합체는 셀룰로오스 유도체, 합성 중합체 폴리아크릴레이트 및 천연 검을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 예를 들어, 본 발명의 경구 용해 제형에 사용되는 수용성 중합체는 메틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 부티레이트, 아밀로오스, 덱스트란, 카제인, 풀루란, 젤라틴, 펙틴, 한천, 카라기난, 잔탄 검, 트래거캔스, 구아 검, 아카시아 검, 아라비아 검, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리비닐 알코올, 사이클로덱스트린, 카르복시비닐 중합체, 소듐 알기네이트, 폴리아크릴산, 메틸메타크릴레이트 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다.

[0064] 특정 구현예에 있어서, 제형 내 수용성 중합체의 농도는 약 20% 내지 약 90%(중량 기준), 또는 약 40% 내지 약 80%(중량 기준)일 수 있다. 상기 중합체는 ODT를 코팅하는 데 사용될 수 있다. 코팅은 맛-차폐 배리어(즉, ODT 내에 함유된 약물 입자 상에서)로서 기능할 수 있으며, 또한 대기 분해로부터 성분을 보호하고 외관을 개선할 수도 있다. 이러한 코팅이 붕해를 지연시킬 수 있는 경우, 급속 붕해제 또한 조성물에 포함될 수도 있다. 삼킬 수 있는 정제 제형의 정제 코어 또는 과립화 혼합물에서의 건조 전분, 소듐 알기네이트, 락토스, 소듐 바이카르보네이트, 칼슘 카르보네이트, 폴리비닐 피롤리돈, 미정질 셀룰로오스 등과 같은 붕해제의 사용은 공지되어 있다. 이러한 요소는 붕해를 향상시키기 위해 중합체성 코팅과 조합하여 사용될 수 있다. 또한, 기술분야에 공지된 임의의 붕해제는 중합체로 코팅될 때 ODT의 붕해 및 티카그렐러와 제2 제제의 용해를 개선하기 위해 사용될 수 있다.

[0065] 압축된 ODT는 붕해제를, 예를 들어, 총 정제 중량의 약 2 중량% 내지 약 25 중량%의 양으로 포함할 수 있다. 특정한 구현예에 있어서, ODT는 하나 이상의 추가적인 부형제를 함유할 수 있다. 이러한 부형제는 결합제, 충전제, 희석제, 계면활성제, 활택제, 윤활제, 가소제, 점착 방지제, 알칼리성 물질, 등장성 향상제, 습윤제, 완충 물질, 보존제, 향미제, 불투명화제, 착색제, 항산화제 또는 이들의 혼합물 또는 조합으로 이루어진 그룹으로부터 총 정제 중량의 약 50 중량% 이하의 양으로 선택될 수 있다.

[0066] 부형제는 분배제, 예를 들어, 콜로이드성 SiO_2, 흄드 실리카(fumed silica), 규조토, 카올린, 탈크, 및/또는 마그네슘 알루미늄 트리실리케이트일 수 있다.

[0067] 윤활제의 적합한 예는 탈크, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 아연 스테아레이트, 글리세릴 베헤네이트 및 글리세릴 모노스테아레이트를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 조성물에 바람직한 윤활제는 소듐 스테아릴 푸마레이트 또는 마그네슘 스테아레이트 또는 이들의 조합이다. 일부 측면에 있어서 하나 이상의 윤활제는 본 개시내용의 고체 투여 형태의 약 0.1 내지 5 중량%의 양으로 포함될 수 있다.

[0068] 임의의 발포성 화합물은 가스를 방출하는 화합물을 포함한다. 예를 들어, 가스는 가용성 산 공급원, 알칼리 모노하이드로겐카르보네이트 또는 기타 카르보네이트 공급원 및 물 및/또는 입안의 타액 사이의 화학 반응을 통해 방출될 수 있다. 이러한 화학 반응에 의해 생성된 가스는 이산화탄소일 수 있다. 산 공급원은 인간이 소비하기에 안전한 임의의 것일 수 있고, 예를 들어, 시트르산, 타르타르산, 말산, 푸마르산, 아디프산, 숙신산 등과 같은 식용 산을 포함할 수 있다. 카르보네이트 공급원은 건조 고체 카르보네이트 및 바이카르보네이트 염, 예를 들어, 소듐 카르보네이트, 소듐 하이드로겐 카르보네이트, 마그네슘 카르보네이트, 칼슘 카르보네이트 등을 포함한다. 본 발명에 바람직한 발포성 커플(effervescent couple)은 시트르산(무수)/소듐 하이드로겐 카르보네이트이다. 일부 측면에 있어서 하나 이상의 발포성 화합물은 본 개시내용의 고체 투여 형태의 약 1 내지 30 중량%의 양으로 포함될 수 있다.

[0069] 일부 구현예에 있어서, 본 발명에 따른 경구 용해 제형은 소듐 도쿠세이트, 폴리옥시에틸렌 에테르, 폴록사머, 폴리소르베이트(Tween), 글리세릴 모노스테아레이트, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 소듐 라우릴 설페이트, 소르비탄 에스테르 및 이들의 조합을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 계면활성제를 포함할 수 있다. 존재하는 경우, 계면활성제는 약 0.1% 내지 약 10%, 예를 들어, 약 1% 내지 약 5%(중량 기준)로 제형에 포함될 수 있다. 일

부 구현예에 있어서, 계면활성제는 코팅에 포함될 수 있다. 일부 다른 구현예에 있어서, 계면활성제는 압축성 증강제로서 사용될 수 있다. 통상의 기술자는, 본 개시내용의 이점을 이용하여, 제형의 하나 이상의 특성을 향상시키기 위해 기타 성분이 포함될 수 있음을 이해할 것이다. 예를 들어, 본 발명에 따른 경구 용해 제형은 붕해제, 소포제, 항산화제, 완충제 또는 착색제를 포함할 수 있다.

[0070] 일부 측면에 있어서, 본 개시내용의 접착방지제 또는 활택제는 탈크, 마그네슘 실리케이트, 콜로이드성 이산화규소, 비정질 이산화규소 및 칼슘 실리케이트를 포함할 수 있다. 일부 측면에 있어서, 접착방지제 및 활택제 화합물은 약 0.1-5 중량%의 양으로 사용될 수 있다.

[0071] 일부 측면에 있어서, 본 발명의 경구 용해 제형은 부형제로서 유화제를 포함할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은, 유화제는 가용화제 및 습윤제를 모두 포함한다. 적합한 유화제는 폴리비닐 알코올, 소르비탄 에스테르, 사이클로덱스트린, 벤질 벤조에이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 폴록사머, 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체(Cremophor), 수소화-식물성 오일, 담즙산염, 폴리소르베이트, 에탄올 또는 이들의 조합을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 유화제는 생산 중 습식 과립화 프로세스 동안의 압축성을 개선할 수 있다.

[0072] 일부 구현예에 있어서, 본 발명의 경구 붕해 제형 또는 SMEDDS는 감미제 또는 향미제를 포함할 수 있다. 일반적으로, 기술분야에 공지된 임의의 천연 또는 합성 향미제 또는 감미제가 본 발명의 경구 붕해 또는 용해 제형에 사용될 수 있다. 예를 들어, 감미제 또는 향미제는 에센셜 오일, 수용성 추출물, 당, 모노사카라이드, 올리고사카라이드, 알도스, 케토스, 덱스트로스, 말토스, 락토스, 글루코스, 프럭토스, 수크로스, 만니톨 자일리톨, D-소르비톨, 에리트리톨, 펜티톨, 헥시톨, 말리톨, 아세설팜 포타슘, 탈린, 글리시리진, 수크랄로스, 아스파탐, 사카린, 소듐 사카린, 소듐 사이클라메이트, 유게닐 포르메이트 알데히드 향료 및 이들의 조합을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0073] 본 발명의 조성물로서 이용될 수 있는 붕해제(disintegrant) 또는 "붕해제(disintegrating agent)"는 본 발명의 조성물의 붕해/분산을 측정가능한 정도로 가속화할 수 있는 임의의 물질로 정의될 수 있다. 따라서 붕해제는, 예를 들어, 표준 미국 약전(USP; United States Pharmacopeia) 붕해 테스트 방법에 따라 측정했을 때, 약 30초 이하의 시험관내 붕해 시간을 제공할 수 있다(FDA 산업 지침: 경구 붕해 정제; 2008년 12월 참조). 이는, 예를 들어, 물 및/또는 점액(예를 들어, 타액)과 접촉할 때 팽윤, 위킹(wicking) 및/또는 변형이 가능한 물질에 의해 달성될 수 있으며, 따라서 습윤될 때 정제 제형이 붕해되도록 할 수 있다. 적합한 붕해제(예를 들어, Rowe 등, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed. (2009)에 정의된 바와 같음)는 셀룰로오스 유도체, 예컨대, 하이드록시프로필 셀룰로오스(HPC), 저치환도 HPC, 메틸 셀룰로오스, 에틸 하이드록시에틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스 칼슘, 카르복시메틸 셀룰로오스 소듐, 미정질 셀룰로오스, 개질된 셀룰로오스 검; 전분 유도체, 예컨대, 중간 가교결합된 전분, 개질된 전분, 하이드록실프로필 전분 및 호화 전분; 및 기타 붕해제, 예컨대, 칼슘 알기네이트, 소듐 알기네이트, 알긴산, 키토산, 콜로이드성 이산화규소, 도쿠세이트 소듐, 구아 검, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 폴라크릴린 포타슘 및 폴리비닐피롤리돈을 포함한다. 둘 이상의 붕해제의 조합이 사용될 수 있다. 붕해제는 소위 "초붕해제"(예를 들어, Mohanachandran 등, International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research, 6, 105 (2011)에 정의된 바와 같음), 예컨대, 가교결합된 폴리비닐피롤리돈, 소듐 전분 글리콜레이트, 칼슘 실리케이트, 및 크로스카르멜로스 소듐을 포함한다. 둘 이상의 초붕해제의 조합이 사용될 수 있다. 붕해제는 또한 본 발명의 조성물에서 초붕해제와 조합될 수도 있다. 붕해제 및/또는 초붕해제는 바람직하게는 조성물의 총 중량을 기준으로 0.5 내지 15 중량%, 예를 들어, 1 내지 8 중량%, 예컨대, 약 2 내지 약 7 중량%(예를 들어, 약 5 중량%, 예컨대, 약 4 중량%)의 (예를 들어, 총) 양으로 이용된다.

[0074] 일부 구현예에 있어서, 본 발명의 경구 붕해 제형은 약산, 또는 약산성 완충 형성 물질을 포함하는 입자를 포함할 수 있다. 약산성 완충 형성 물질은, 본 발명의 조성물에 제공되는 경우, 조성물이 물 및/또는 타액에 용해될 때(예를 들어, 본 발명의 조성물의 투여 부위에서) 약산성 완충 시스템을 제공하여 약 4.0 내지 약 6.5(예를 들어, 약 6.25)의 pH 제공을 가능하게 하고, 특히, 티카그렐러 및 제2 제제의 용해 및/또는 이후 구강 점막을 통한 티카그렐러 및 제2제의 흡수를 촉진하기 위해 적절한 시간(예를 들어, 약 30초, 예컨대, 약 1분) 내지 약 3분(예를 들어, 약 2분, 예컨대, 약 1.5분) 동안 이 범위 내에서 pH를 유지할 수 있도록 충분한 양으로 존재하는 물질을 포함한다. 약산성 물질은 인간이 소비하기에 안전한 약산, 예를 들어, 말산, 푸마르산, 아디프산, 카프릴산, 숙신산, 락트산, 아세트산, 옥살산, 말레산, 암모늄 클로라이드, 바람직하게는 타르타르산, 및 보다 바람직하게는 시트르산, 또는 이러한 산의 조합과 같은 식품산을 포함한다.

[0075] 약산성 또는 약산성 완충 형성 물질의 입자 크기는 약 1 pm 내지 약 10,000 pm 범위 내에 있다. 상기 전술한 바와 같이 경구 투여 후 상기 언급된 범위 내에서 pH를 유지할 수 있도록 하는 약산성 물질의 적합한 양은 총 제형의 적어도 약 1 중량% 내지 약 10 중량% 범위 내에 있다. 상기 전술한 바와 같이 경구 투여 후 상기 언급된 범위 내에서 pH를 유지할 수 있도록 하는 약산성 완충 형성 물질의 적합한 총 양은 총 제형의 적어도 약 1 중량% 내지 약 15 중량% 범위 내에 있다.

[0076] 다양한 구현예에 있어서, 경구 붕해 정제는 약 20 N 내지 약 100 N의 경도 및 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 또는 0.2% 이하의 마손도를 갖는다. 다른 구현예에 있어서, ODT는 투여 후 약 20, 15, 10, 5, 1, 0.5분 미만 이내에 필요로 하는 대상체의 구강에서 실질적으로 붕해된다. 붕해는, 예를 들어, USP <701> 붕해 테스트를 사용하여 시험관내에서 측정될 수 있다.

[0077] 일부 측면에 있어서, ODT 또는 ODF 또는 SMEDDS는 표준 용해 테스트를 사용하여 5, 10, 15, 또는 20분 이내에 티카그렐러 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%를 방출한다. 예를 들어, 용해는 적합한 용해 매질, 예를 들어, pH 7.0의 물, pH 6.8(50 mM)의 포스페이트 완충제, 또는 pH 6.8의 모의 인간 타액(simulated human saliva)을 사용하여 용해 장치 USP 2(패들)로 측정될 수 있다. 부피는 500 mL일 수 있다. 온도는 37.0 ± 0.5℃일 수 있다. 속도는 50 rpm일 수 있다. 총 용해 시간은 5, 10, 15, 20, 30, 60, 120, 360, 480, 720, 및 960분에서 샘플링될 수 있다.

[0078] 일부 측면에 있어서, ODT 또는 ODF 또는 SMEDDS는 표준 용해 테스트를 사용하여 5, 10, 15, 또는 20분 이내에 마그네슘 또는 아연 화합물 또는 염의 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%를 방출한다.

[0079] 일부 측면에 있어서, ODT 또는 ODF 또는 SMEDDS는 약 6.8의 pH의 모의 타액유체를 사용하여 5, 10, 15, 또는 20분 이내에 마그네슘 또는 아연 화합물 또는 염의 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%를 방출한다.

[0080] 일부 측면에 있어서, 티카그렐러의 최대 농도의 약 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95% 이상 및 제2 활성제의 최대 농도의 약 50% 이상은 투여 후 1시간 이내에 인간 대상체의 혈장으로 생체내 흡수된다. 일부 측면에 있어서, 티카그렐러의 최대 농도의 약 70, 75, 80, 85% 이상 및 제2 활성제의 최대 농도의 약 70%는 투여 후 6시간 이내에 인간 대상체의 순환 혈장으로 생체내 흡수된다. 일부 측면에 있어서, 티카그렐러의 최대 농도의 약 80, 85, 90, 95% 이상 및 제2 활성제의 최대 농도의 약 80% 이상은 투여 후 8시간 이내에 인간 대상체의 순환 혈장으로 생체내 흡수된다. 일부 측면에 있어서, 본 개시내용의 ODT 또는 ODF는 대상체가 경구 섭취 1시간 이내에 대상체의 뇌에 치료학적 유효량의 티카그렐러를 제공한다.

[0081] 일부 측면에 있어서, ODT 또는 ODF 또는 SMEDDS 내 적어도 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60% 이상의 티카그렐러 및/또는 제2 제제는 구강 점막(예를 들어, 설하 또는 설상 또는 협측)을 통해 흡수된다.

[0082] 본 개시내용은 간 대사, 위장 대사를 최소화하고, 보다 일관된 용량을 뇌에 전달하고, 티카그렐러의 심장 효과를 회피하는 데 적합한 구조 및 물리적 특성을 갖는 ODT 또는 ODF 또는 SMEDDS를 제공한다. 따라서, 본 개시내용은 경점막 투여 방법을 제공한다. 본 개시내용은 활성 화합물이 신속하게 흡수되어 혈류로 직접 전달되는 물리적 특성을 갖는 ODT 또는 ODF 또는 SMEDDS를 제공한다. 따라서, 본 개시내용의 ODT 및 ODF 또는 SMEDDS는 위분해 및 간 대사를 통하지 않고 대상체의 뇌에 약물을 신속하게 전달할 수 있다.

[0083] 일부 측면에 있어서, ODT 또는 ODF 또는 SMEDDS는 적어도 40%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70% 이상의 수분 흡수율을 갖는다. 일부 측면에 있어서, ODT 또는 ODF는 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 또는 65초의 습윤 시간을 갖는다.

[0084] 일부 측면에 있어서, ODT 또는 ODF는 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5 N/cm^2 이상의 인장 강도를 갖는다. 일부 측면에 있어서, ODT 또는 ODF는 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50% 이상의 기공률을 갖는다.

[0085] 일부 측면에 있어서, ODT는 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60 N 이상의 경도를 갖는다. 일부 측면에 있어서, ODT는 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 또는 3 mm의 두께를 갖는다. 일부 측면에 있어서, ODT 또는 ODF는 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 또는 1000 mg의 총 정제 중량을 갖는다.

[0086] 이러한 물리적 특성을 제공하기 위해, 본 개시내용의 ODT 및 ODF는 구강 내 티카그렐러의 용해도를 극대화하는 성분의 조합을 함유한다. 마그네슘, 아연, 리신, 및 레시틴과 같은 화합물은 티카그렐러의 용해도를 감소시킬

수 있지만, 본 개시내용은 티카그렐러의 높은 용해도 및 만족스러운 좋은 맛 및 식감을 제공하여 투여 레지멘에 대한 환자 순응도 또는 충실도를 유지하는 동시에, 개시된 약동학적 및 생체이용률 특성을 제공하여 목적하는 치료학적 효과를 제공하는 구조 및 성분을 갖는 ODT 및 ODF를 제공한다. 일부 측면에 있어서, ODT 또는 ODF는 인간의 구강, 탈이온수, 또는 모의 인간 타액에 용해되는 경우 5.5 내지 7, 예를 들어, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 또는 7.0의 pH를 갖는다.

[0087] 일부 측면에 있어서, 본 개시내용은 본 개시내용에 따른 티카그렐러, 이의 거울상이성질체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 단독으로 또는 본 개시내용의 제2 제제와 조합하여 투여함으로써 자폐 스펙트럼 장애, 지적 장애, 간질, 불안 장애, 기분 장애, 사회적 상호작용의 장애, 과민성, 공격성, 자해 행동, 과잉행동, 부주의, 또는 취약 X 증후군을 갖는 대상체를 치료하는 용도 또는 방법을 포함한다. 티카그렐러, 이의 거울상이성질체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 제2 제제와 공동-투여될 수 있다. 공동-투여는 티카그렐러, 이의 거울상이성질체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제2 제제와 함께 투여하는 임의의 적합한 방식을 포함할 수 있다. 일부 경우에 있어서, 화합물은 동일한 투여 형태로 존재하거나 동시에 투여되는 제1 및 제2 투여 형태로 존재한다. 일부 경우에 있어서, 제1 투여 형태는 제2 투여 형태 후에 투여되거나, 제2 투여 형태는 제1 투여 형태 후에 투여된다. 일부 경우에 있어서, 제1 및 제2 투여 형태는 교대로 투여된다. 일부 측면에 있어서, 본 개시내용은 본 개시내용의 ODT 또는 ODF 또는 SMEDDS를 투여함으로써 자폐 스펙트럼 장애, 지적 장애, 간질, 불안 장애, 기분 장애, 사회적 상호작용의 장애, 과민성, 공격성, 자해 행동, 과잉행동, 부주의, 또는 취약 X 증후군을 갖는 대상체를 치료하는 용도 또는 방법을 포함한다. 일 측면에 있어서, 본 개시내용의 방법에 따라 하루에 투여되는 티카그렐러의 중량 기준 양은 기존 티카그렐러 레지멘에 대한 것보다 적으며, 예를 들어, 180 mg/일 미만, 120 mg/일 미만, 100 mg/일 미만, 90 mg/일 미만, 80 mg/일 미만, 60 mg/일 미만, 40 mg/일 미만, 30 mg/일 미만, 20 mg/일 미만, 또는 10 mg/일 미만이다. 일부 측면에 있어서, 본 개시내용은 티카그렐러를 아세틸살리실산과 공동-투여하는 방법을 포함한다. 일부 측면에 있어서, 공동-투여는 5 mg 내지 300 mg, 10 내지 280 mg, 20 내지 260 mg, 30 내지 250 mg, 40 내지 200 mg, 50 내지 180 mg, 60 내지 160 mg, 70 내지 150 mg, 80 내지 140 mg, 90 내지 130 mg, 75 내지 100 mg, 또는 100 mg 미만의 아세틸살리실산을 수반한다.

[0088] 일부 측면에 있어서, 본 개시내용의 방법은 문제 행동 체크리스트(ABC-C; Aberrant Behavior Checklist) 상의 행동 문제를 감소시킬 것이다. ABC-C는 발달 장애를 갖는 사람들의 약물 및 기타 치료 효과를 측정하는 전반적인 행동 체크리스트이다. 이는 다양한 행동 문제를 기재하는 58개 항목을 기준으로 과민성, 무기력, 부적절한 언어, 과잉행동, 및 고정관념을 포함하여, 5개 하위척도로 구성되어 있다.

[0089] 일부 측면에 있어서, 본 개시내용의 방법은 전반적인 임상 인상 척도(CGI; Clinical Global Impression Scale) 상의 행동 문제를 감소시킬 것이다. CGI는 CGI-S와 동일한 척도를 사용하여 기준선과 비교하여 전반적인 임상 병태를 판단하기 위해 연구 정신과 의사에 의해 사용된다. 연구 정신과 의사는 기준선으로부터의 개선을 평가할 것이다. CGI는 증상을 평가하는 7-포인트 주관적 척도로 이루어진다. 이 척도 상에서, 1점, 2점, 및 3점은 각각, 정상, 일부 증상의 존재, 및 경미한 행동을 나타낸다. 4점은 보통 수준의 행동을 나타낸다. 5점, 6점, 및 7점은 각각, 주의를 끄는 행동, 심각한 행동, 및 가장 심각한 행동을 나타낸다.

[0090] 일부 측면에 있어서, 본 개시내용의 방법은 개질된 외현적 공격성 척도(IBR-MOAS; Modified Overt Aggression Scale) 상의 행동 문제를 감소시킬 것이다. IBR-MOAS는 5가지 유형의 공격성(자신과 타인에 대한 언어적 공격성, 사물, 자신, 및 타인에 대한 신체적 공격성)과 각 공격성 유형에 대한 4가지 심각도 수준을 포함하는 설문지이다. 공격성의 5가지 유형을 평가하는 섹션만이 반복 평가: 타인에 대한 언어적 공격, 자신에 대한 언어적 공격, 타인에 대한 신체적 공격, 사물에 대한 신체적 공격, 자신에 대한 신체적 공격에 사용될 것이다. 각 항목의 발생 빈도는 하기와 같다: 0 = 전혀(발생하지 않음); 1 = 드물게(평균적으로 1년에 한 번에서 한 달에 한 번 정도); 2 = 가끔(평균적으로 한 달에 여러 번에서 일주일에 여러 번 정도); 3 = 자주(평균적으로 매일에서 하루에 여러 번 정도); 및 U(예전에는 발생했지만 작년에는 발생하지 않음).

[0091] 일부 측면에 있어서, 본 개시내용의 방법은 행동 기능에 대한 질문(QABF; Questions About Behavior Function) 측정 상의 행동 문제를 감소시킬 것이다. QABF는 발달 장애를 갖는 개체의 행동 기능을 간접적으로 평가한 것이다. 이는 25개의 항목을 포함한다. QABF는 다섯 가지 행동 기능 범주: 주의에 대한 접근, 요구 회피, 신체적, 유형(tangible)에 대한 접근, 및 비사회적(즉, 감각적 또는 자동적-유지)을 생성한다. 각 질문은 전혀, 드물게, 가끔, 및 자주의 빈도 설명으로 점수매겨진다. 특정 기능에 대한 점수가 4 포인트 이상인 경우 기능이 인정된다.

[0092] 특정한 측면에 있어서, 특정 투여 레지멘은 약 50-1000 ng/mL, 100-800 ng/mL, 약 120-700 ng/mL, 약 140-600

ng/mL, 약 160-520 ng/mL, 약 180-500 ng/mL, 약 200-480 ng/mL, 약 220-460 ng/mL, 약 240-420 ng/mL, 약 260-400 ng/mL, 또는 약 500 ng/mL, 약 530 ng/mL, 약 560 ng/mL, 약 580 ng/mL, 약 600 ng/mL, 또는 약 620 ng/mL의 범위의 티카그렐러 혈장 수준을 달성하거나 유지하기 위해 약제학적 조성물을 투여하는 것을 수반한다. 일부 측면에 있어서, 용량 수준은 투여 2시간 후에 1-1000 ng/ml의 혈장 수준에 도달하는 것을 목표로 한다. 일부 측면에 있어서, 티카그렐러 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6시간 동안 약 50-300 ng/mL의 혈장 수준이 유지되도록 한다. 일부 측면에 있어서, 티카그렐러 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6시간 동안 약 30-50 ng/mL의 티카그렐러 혈장 수준이 유지되도록 한다.

[0093] 18세 이상의 인간에서 티카그렐러의 경구 투여량은 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 또는 200 mg, 예를 들어, 60 내지 180 mg 티카그렐러, 예를 들어, 1일 1회 또는 2회이다. 일부 측면에 있어서, 투여 레지멘은 반응에 따라 매주 간격으로 증가될 수 있다.

[0094] 18세 이하의 인간의 경우, 용량은 0.1-3mg/체중 kg 범위로 1일 1회, 2회, 3회, 또는 4회일 수 있다.

[0095] 본 개시내용의 조합을 대상체에게 안전하게 전달하는 방법은 투여 전, 투여 동안, 및/또는 투여 후에 대상체의 심전도, 맥박, 및 혈압을 측정하는 것을 포함할 수 있다. 추가로, 본 개시내용의 조합을 대상체에게 안전하게 전달하는 방법은 조합을 계속 투여하면서 간 효소 수준을 측정하는 것을 포함할 수 있다. 특정한 측면에 있어서, 예를 들어, 일시적인 트랜스아미나제 상승으로 인해 간 효소 수준이 비정상인 경우 신장, 간, 내장, 또는 심장을 보호하기 위한 단계가 취해질 수 있다. 일부 경우에 있어서, 방법은 투여 전에 대상체의 간 효소 수준을 측정하는 예비 단계를 추가로 포함한다. 이는 기준선 간 효소 수준을 확립하기 위해 시행될 수 있다. 방법은 또한 투여 단계를 시작한 후 특정 기간에 간 효소 수준을 측정하는 것을 포함할 수도 있다. 일부 구현예에 있어서, 대상체의 간 효소 수준은 4시간 간격, 6시간 간격, 8시간 간격, 12시간 간격, 24시간 간격 등으로 모니터링될 수 있다. 대안적으로, 수준은 약 12시간, 약 24시간, 약 36시간, 약 48시간, 약 60시간, 약 72시간, 약 84시간, 약 96시간, 약 108시간, 약 120시간, 약 132시간, 약 154시간, 약 168시간, 대상체가 퇴원한 날, 또는 이들의 조합에서 확인될 수 있다.

실시예 1:

[0096]

성분	양
티카그렐러(mg)	10
젤라틴(mg)	40
만니톨(mg)	20
마그네슘 타르트레이트(mg)	10
정제수	q.s. 내지 250 µl

[0097] 1) 젤라틴 및 기타 성분을 200 - 500 rpm으로 교반하면서 정제수에 용해시킨다.

[0098] 2) 정제수를 사용하여 용액의 최종 부피를 구성한다.

[0099] 3) 용액을 200 내지 500 rpm으로 교반하면서 추가로 15분 동안 혼합한다.

[0100] 4) 용액을 미리형성된 블리스터 시트의 각 공동에 주입한다(바람직하게는 분주 피펫 사용).

[0101] 5) 충전된 블리스터를 -20 내지 -110℃ 범위의 온도에서 동결시킨다.

[0102] 6) 블리스터를 동결건조기에서 동결 건조시킨다.

[0103] 7) 건조된 동결건조물을 함유하는 블리스터 시트를 블리스터 포장기의 펀칭된 캐리어 웹(carrier web) 상에 배치하여 블리스터 시트를 포장기의 밀봉 스테이션을 통해 이동시킨다.

[0104] 8) 블리스터를 리드 포일(lidding foil)로 밀봉하고 최종 블리스터로 펀칭한다.

실시예 2:

성분	양
티카그렐러(mg)	10
젤라틴(mg)	40
만니톨(mg)	20
메틸파라벤 소듐(mg)	10
프로필파라벤 소듐(mg)	10
아연 글리세레이트(mg)	5
아스파탐(mg)	2
정제수	q.s. 내지 250 μl

[0105]

[0106] 1) 젤라틴 및 기타 성분을 200 - 500 rpm으로 교반하면서 정제수에 용해시킨다.

[0107] 2) 정제수를 사용하여 용액의 최종 부피를 구성한다.

[0108] 3) 용액을 200 내지 500 rpm으로 교반하면서 추가로 15분 동안 혼합한다.

[0109] 4) 용액을 미리형성된 블리스터 시트의 각 공동에 주입한다(바람직하게는 분주 피펫 사용).

[0110] 5) 충전된 블리스터를 -20 내지 -110℃ 범위의 온도에서 동결시킨다.

[0111] 6) 블리스터를 동결건조기에서 동결 건조시킨다.

[0112] 7) 건조된 동결건조물을 함유하는 블리스터 시트를 블리스터 포장기의 펀칭된 캐리어 웹 상에 배치하여 블리스터 시트를 포장기의 밀봉 스테이션을 통해 이동시킨다.

[0113] 8) 블리스터를 리드 포일로 밀봉하고 최종 블리스터로 편칭한다.

실시예 3:

성분	중량(mg)
티카그렐러	10
Avicel® PH 102	50
분무 건조 락토스	110
소듐 전분 글리콜레이트	4
크로스포비돈	4
크로스카르멜로스 소듐	4
L-리신	10
탈쿰	10
아스파탐	10

[0114]

[0115] 제형 내 성분을 혼합하고 경도 3 내지 5 kg의 단일 스트로크 타정기로 각각 직경 5 ㎜ 및 두께 2-3 ㎜의 정제로 압축한다. 철저하게 블렌딩된 조성물을 일반 정제로 압축한다.

실시예 4:

성분	중량(mg)
티카그렐러	10
Avicel® PH 102	50
분무 건조 락토스	100
소듐 전분 글리콜레이트	4
크로스포비돈	4
크로스카르멜로스 소듐	4
마그네슘 글리세레이트	10
레시틴	10
탈쿰	10
아스파탐	10

[0116]

[0117] 제형 내 성분을 혼합하고 경도 3 내지 5 kg의 단일 스트로크 타정기로 각각 직경 5 ㎜ 및 두께 2-3 ㎜의 정제로 압축한다. 철저하게 블렌딩된 조성물을 일반 정제로 압축한다.

실시예 5:

성분	양
티카그렐러(mg)	70
풀루란(mg)	400
프로필렌 글리콜(ml)	0.25
폴리비닐 피롤리돈(mg)	100
시트르산(mg)	200
마그네슘 타르트레이트(mg)	40
정제수(ml)	20

[0118]

[0119] 티카그렐러 및 풀루란을 정확하게 칭량하여 증류수에 용해시킨다. 이 용액을 잘 혼합한 후 가소제 및 초붕해제를 첨가한다. 이어서, 생성된 균질한 용액을 페트리 접시(직경 6cm)에 붓고 600℃의 오븐에서 24시간 동안 건조시켰다. 필름을 페트리 접시에서 조심스럽게 제거하여 목적하는 크기($2\times2cm^2$)로 절단한다.

실시예 6:

성분	양
티카그렐러(mg)	70
풀루란(mg)	400
프로필렌 글리콜(ml)	0.25
폴리비닐 피롤리돈(mg)	100
시트르산(mg)	200
아연 설페이트(mg)	40
정제수(ml)	20

[0120]

[0121] 티카그렐러 및 풀루란을 정확하게 칭량하여 증류수에 용해시켰다. 이 용액을 잘 혼합한 후 가소제 및 초붕해제를 첨가하였다. 이어서, 생성된 균질한 용액을 페트리 접시(직경 6cm)에 붓고 600℃의 오븐에서 24시간 동안 건조시켰다. 필름을 페트리 접시에서 조심스럽게 제거하여 목적하는 크기(2×2cm2)로 절단하였다.

실시예 7:

성분	양
티카그렐러(mg)	70
펙틴(mg)	200
만니톨(mg)	100
카르보폴(mg)	300
시트르산(mg)	100
L-리신(mg)	40
정제수(ml)	q.s. 내지 250 μl

[0122]

[0123] 티카그렐러 및 풀루란을 정확하게 칭량하여 증류수에 용해시켰다. 이 용액을 잘 혼합한 후 가소제 및 초붕해제를 첨가하였다. 이어서, 생성된 균질한 용액을 페트리 접시(직경 6cm)에 붓고 600℃의 오븐에서 24시간 동안 건조시켰다. 필름을 페트리 접시에서 조심스럽게 제거하여 목적하는 크기(2×2cm2)로 절단하였다.

실시예 8:

성분	양
티카그렐러(mg)	70
풀루란(mg)	400
프로필렌 글리콜(ml)	0.25
폴리비닐 피롤리돈(mg)	100
시트르산(mg)	200
L-리신(mg)	30
레시틴(mg)	100
정제수(ml)	20

[0124]

[0125] 티카그렐러 및 풀루란을 정확하게 칭량하여 증류수에 용해시켰다. 이 용액을 잘 혼합한 후 가소제 및 초붕해제를 첨가하였다. 이어서, 생성된 균질한 용액을 페트리 접시(직경 6cm)에 붓고 600℃의 오븐에서 24시간 동안 건조시켰다. 필름을 페트리 접시에서 조심스럽게 제거하여 목적하는 크기($2\times2cm^2$)로 절단하였다.

실시예 9:

ODT T1-T11은 본 개시내용의 측면을 추가로 예시함:

	T1	T2	T3	T4	T5	T6
활성 물질						
티카그렐러 유리 염기 또는 (1)과의 복합체	X	X	X	X	X	X
(2)를 함유한 마그네슘 염	X			X		
(2)를 함유한 아연 염		X			X	X
L-리신/L-아르기닌			X		X	
부형제						
산(3)	X	X	X			X
젤라틴	X	X		X	X	
만니톨	X	X		X	X	
메틸파라벤 소듐		X			X	
프로필파라벤 소듐		X			X	
Avicel® PH 102			X			X
분무 건조 락토스			X			X
소듐 전분 글리콜레이트			X			X
크로스포비돈			X			X
크로스카르멜로스 소듐			X			X
탈쿰			X			X
맛 차폐제						
아스파탐		X	X		X	X
레시틴			X			X

[0126]

	T7	T8	T9	T10	T11
활성 물질					
티카그렐러 유리 염기 또는 (1)과의 복합체	X	X	X	X	X
(2)를 함유한 마그네슘 염		X	X	X	
(2)를 함유한 아연 염	X				X
L-리신/L-아르기닌	X		X		
부형제					
산(3)	X	X	X		
젤라틴	X	X		X	X
만니톨	X	X		X	X
메틸파라벤 소듐		X			
프로필파라벤 소듐		X			
Avicel® PH 102			X		
분무 건조 락토스			X		
소듐 전분 글리콜레이트			X		
크로스포비돈			X		
크로스카르멜로스 소듐			X		
탈쿰			X		
맛 차폐제					
아스파탐		X	X		
레시틴			X		

[0127]

[0128] (1) 하기와의 복합체: 염산, 피로인산, 타우르산, 황산, 아세트산, 탄산, 시트르산, 아스코르브산, 트레온산, 타르타르산, 말산, 푸마르산, 글루콘산, 숙신산, 락트산, 글리세르산, 글리세르알데히드, 또는 알파-하이드록시-카르복실산.

[0129] (2) 염 형태: 설페이트, 아세테이트, 트레오네이트, 타르트레이트, 글리세레이트, 시트레이트, 카프릴레이트, 클로라이드, 설페이트, 락테이트, 카르보네이트, 말레이트, 타우레이트, 글루코네이트, 숙시네이트, 또는 피로포스페이트.

[0130] (3) 산: 타르타르산, 글리세르산, 트레온산, 카프릴산 또는 글루콘산.

[0131] ODT 성분의 상대적인 양은 전술한 측면에 따른다.

실시예 10:

ODF F1-F11은 본 개시내용의 측면을 추가로 예시함:

[0132]

	F1	F2	F3	F4	F5	F6
활성 물질						
티카그렐러 유리 염기 또는 (1)과의 복합체	X	X	X	X	X	X
(2)를 함유한 마그네슘 염	X			X		
(2)를 함유한 아연 염		X			X	X
L-리신/L-아르기닌			X		X	
부형제						
산(3)	X	X	X			X
풀루란	X		X		X	
프로필렌 글리콜	X		X		X	
폴리비닐 피롤리돈	X		X		X	
정제수	X	X	X	X	X	X
펙틴		X		X		X
만니톨		X		X		X
카르보폴		X		X		X
맛 차폐제						
아스파탐	X		X	X		X
레시틴		X	X			X

[0133]

	F7	F8	F9	F10	F11
활성 물질					
티카그렐러 유리 염기 또는 (1)과의 복합체	X	X	X	X	X
(2)를 함유한 마그네슘 염	X	X		X	
(2)를 함유한 아연 염			X		X
L-리신/L-아르기닌	X				
부형제					
산(3)	X	X			
풀루란	X			X	X
프로필렌 글리콜	X			X	X
폴리비닐 피롤리돈	X			X	X
정제수	X	X	X	X	X
펙틴		X	X		
만니톨		X	X		
카르보폴		X	X		
맛 차폐제					
아스파탐	X	X	X		
레시틴	X		X		

[0134] (1) 하기와의 복합체: 염산, 피로인산, 타우르산, 황산, 아세트산, 카프릴산, 탄산, 시트르산, 아스코르브산, 트레온산, 타르타르산, 말산, 푸마르산, 글루콘산, 숙신산, 락트산, 글리세르산, 글리세르알데히드, 또는 알파-하이드록시-카르복실산.

[0135] (2) 염 형태: 설페이트, 아세테이트, 트레오네이트, 타르트레이트, 글리세레이트, 카프릴레이트, 시트레이트, 클로라이드, 설페이트, 락테이트, 카르보네이트, 말레이트, 타우레이트, 글루코네이트, 숙시네이트, 또는 피로포스페이트.

[0136] 산: 타르타르산, 글리세르산, 트레온산, 카프릴산 또는 글루콘산.

[0137] ODF 성분의 상대적인 양은 전술한 측면에 따른다.

[0138] **실시예 11:**

[0139] (Na 등 Strategic approach to developing a self-microemulsifying drug delivery system to enhance antiplatelet activity and bioavailability of ticagrelor. Int J Nanomedicine. 2019 Feb 15;14:1193-1212; CN104971042A; 및 KR102007731B1(이들의 각각은 그 전문이 본원에 참조로 포함됨))으로부터 개질된 자가-미세유화 제형(총 중량: 800mg)은 오일(Capmul MCM; 45.0 w/w%), 계면활성제(Cremophor EL; 38 w/w%) 및 공-계면활성제(Transcutol P; 17w/w%)를 혼합하여 제조하였다. 혼합물을 온화하게 교반하여 균일한 용액을 제조한 후, 100mg의 티카그렐러 및 100mg의 아연 카프릴레이트를 첨가하고 혼합하여 균일한 제형을 제조하였다. 혼합물의 각 점적은 5mg의 티카그렐러 및 5mg의 아연 카프릴레이트를 함유한다.

[0140]

성분	양(mg)
티카그렐러(mg)	100
아연 카프릴레이트(mg)	100
Capmul MCM (mg)	360
Cremophor EL (mg)	304
Transcutol P(mg)	136

실시예 12:

SMEDDS S1-S11은 본 개시내용의 측면을 추가로 예시함:

[0141]

	S1	S2	S3	S4	S5	S6
활성 물질						
티카그렐러 유리 염기 또는 (1)과의 복합체	X	X	X	X	X	X
(2)를 함유한 마그네슘 염	X			X		
(2)를 함유한 아연 염		X			X	X
L-리신/L-아르기닌			X		X	
부형제						
카프릴산	X	X	X			X
카프르산	X		X		X	
글리세롤 모노카프릴로카프레이트	X			X	X	
폴리옥시에틸화 피마자유	X		X		X	
폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산	X	X	X	X	X	X
디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르	X	X			X	X
테트라글리콜		X	X	X		X
맛 차폐제						
아스파탐	X		X	X		X
레시틴		X	X			X

	S7	S8	S9	S10	S11
활성 물질					
티카그렐러 유리 염기 또는 (1)과의 복합체	X	X	X	X	X
(2)를 함유한 마그네슘 염	X	X		X	
(2)를 함유한 아연 염			X		X
L-리신/L-아르기닌	X				
부형제					
카프릴산	X	X			
카프르산	X			X	X
글리세롤 모노카프릴로카프레이트	X			X	X
폴리옥시에틸화 피마자유	X			X	X
폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산	X	X	X	X	X
디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르		X	X		
테트라글리콜		X	X		
맛 차폐제					
아스파탐	X	X	X		
레시틴	X		X		

[0142]

[0143] **실시예 13: 생체내 실험: -** 자폐증의 발프로산(VPA; valproic acid) 모델

[0144] 임신 중 발프로산(VPA)에 노출되면 아동의 자폐증 위험이 증가하는 것으로 나타났다. 더욱이, 출생 전 이 약물에 노출된 설치류는 인간 자폐증 병태의 행동 표현형 특성을 나타낸다. 이 모델은 단일의 자폐증-연관된 유전자에 돌연변이를 보유하는 형질전환 모델보다 환경적/후성유전학적 기원의 특발성 자폐증의 많은 사례를 더 잘 나타낼 수 있다. VPA 모델은 강력한 구성 및 임상적 타당성을 갖춘 환경적으로 유발된 모델이다. VPA-유도된 설치류 모델은 인간의 자폐 스펙트럼에서 행동적 및 사회적 요소에 대한 약리학적 제제의 추정 효능을 테스트하기 위해 기술분야에서 인정받고 잘 확립되었으며 광범위하게 활용되는 동물 모델이다.

[0145] C57BL/6J 마우스는 7-8주령에 획득하여 교배시켰으며, 배아 0일차(E0)에 질전(vaginal plug)의 존재로 임신을 확인하였다. E12.5에, 임신한 암컷에게 식염수(SAL; saline)에 용해된 발프로산(VPA, 500 mg/kg)의 소듐 염을 1회 복강내 주사하였다. 대조군 암컷에게는 동일한 부피의 SAL만이 제공되었다. 출생일은 P0(출생 후 0일차)으로 기록하였다. 새끼는 P21(출생 후 21일차)에 젖을 뗐고 수컷 새끼는 4-5마리의 그룹으로 사육하였다. 실험은 수컷 새끼를 대상으로 수행하였다. 마우스는 음식과 물에 자유롭게 접근할 수 있는 온도 및 습도가 조절되는 환경에서 사육하였다. 오전 8시에 조명을 켜는, 12시간 명/암 일정으로 동물들을 유지하였다.

[0146] VPA-처리된 마우스의 수컷 새끼를 4개 그룹(그룹당 n=8-9)으로 나누었다: VPA-비히클)+50 μg의 ZnSO4, VPA-티카그렐러(0.3 mg/kg)+50 μg의 ZnSO4, VPA-티카그렐러(10 mg/kg)+50 μg의 ZnSO4 및 VPA-티카그렐러(30 mg/kg)+50 μg의 ZnSO4. SAL-처리된 마우스의 수컷 새끼를 2개 그룹(그룹당 n=10)으로 나누었다: SAL-비히클 및 SAL-티카그렐러(30 mg/ kg)+50 μg의 ZnSO4. 6주령부터 8주령까지, 마우스에게 식염수(5μl/g ip) 또는 티카그렐러(i.p.)를 주 1회 3회 주사하였다. 마지막 주사 24시간 후에, 3챔버 테스트를 실시하였다.

[0147] **행동 검정 - 3챔버 테스트**

[0148] 3-챔버 테스트는 CNS 장애의 설치류 모델에서 일반적인 사교성 및 사회적 신규함에 대한 관심의 형태로 인지를 평가한다. 이 테스트는 동일하지만 빈 챔버에서 혼자 보내는 시간과 비교하여, 또 다른 마우스와 시간을 보내는

성향인 사교성을 측정한다.

[0149] 장치는 3개의 챔버로 나누어진 아크릴 상자(길이: 62 cm, 폭: 41 cm, 높이: 30.5 cm)였다. 마우스가 3개의 챔버를 자유롭게 탐색할 수 있도록 칸막이에 5 cm x 5 cm의 개구부를 만들었다. 마우스를 먼저 장치의 중심 챔버에 배치하고 습관화(habituation)를 5분 동안 허용하였다. 순응 기간이 완료된 후 테스트 마우스를 보관 케이지로 이동시키고, 베딩재(bedding material)를 재분배하였다. 이어서, 작은 케이지에 넣은 신규한 마우스를 한쪽 측면 챔버(사회적 영역)에 배치하고 빈 작은 케이지를 신규한 사물(비-사회적 영역)로서 다른 쪽 측면 챔버에 배치하였다. 마우스를 우선 중심 챔버에 배치하고 10분 동안 챔버를 자유롭게 탐색할 수 있도록 허용한 후 세 가지 영역(사회적, 중심, 및 비-사회적 영역) 각각에서 보낸 시간을 기록하였다.

[0150] 통계 분석: 데이터에 대한 통계 분석은 일원 또는 이원 반복측정 분산분석(RM ANOVA)(SigmaStat 3.1)을 사용하여 실시하였다. 사후 비교는 Tukey HSD 방법으로 실시하였다. 데이터가 정규 분포를 따르지 않는 경우, 순위에 대한 Kruskal-Wallis 일원 분산분석에 이어 Dunn의 방법을 사용하였다. 모든 데이터는 평균 ± SEM으로 표시되었다. 유의한 수준은 $p<0.05$로 설정되었다.

[0151] 결과: 사회적 영역에서 보낸 시간에 대한 일원 분산분석은 6개 그룹 사이에 유의한 차이를 나타냈다($F(5, 48)=5.201$, $p<0.001$). 사후 비교는 SAL-비히클 그룹과 비교하여, VPA-비히클 그룹이 사회적 영역에서 보낸 시간이 유의하게 감소하였음을 나타냈다($p<0.05$)(도 1, 좌측 패널). VPA-비히클 그룹과 비교하여, VPA-티카그렐러(10mg/kg) 및 VPA-티카그렐러(30) 그룹 모두 사회적 영역에서 보낸 시간이 유의하게 증가한 것으로 나타났다($p<0.01$ 및 $p<0.001$). SAL-비히클 그룹과 SAL-티카그렐러(30) 그룹 사이에 사회적 영역에서 보낸 시간에는 유의한 차이가 존재하지 않았다($p>0.05$).

[0152] 중심 영역에서 보낸 시간에 대한 일원 분산분석은 6개 그룹 사이에 유의한 차이를 나타냈다($F(5, 48)=3.821$, $p<0.01$). 사후 비교는 VPA-비히클 그룹과 비교하여, VPA-티카그렐러(30) 그룹이 중심 영역에서 보낸 시간이 유의하게 감소하였음을 나타냈다($p<0.05$)(도 1, 중심 패널).

[0153] 비-사회적 영역에서 보낸 시간에 대한 일원 분산분석은 6개 그룹 사이에 유의한 차이를 나타냈다($F(5, 48)=5.230$, $p<0.001$). 사후 비교는 SAL-비히클 그룹과 비교하여, VPA-비히클 그룹이 비-사회적 영역에서 보낸 시간이 유의하게 증가하였음을 나타냈다($p<0.01$)(도 1, 우측 패널). VPA-비히클 그룹과 비교하여, VPA-티카그렐러(10 mg/kg) 및 VPA-티카그렐러(30 mg/kg) 그룹 모두 비-사회적 영역에서 보낸 시간이 유의하게 감소한 것으로 나타났다(둘 모두, $p<0.01$). SAL-비히클 그룹과 SAL-티카그렐러(30 mg/kg) 그룹 사이에 비-사회적 영역에서 보낸 시간에는 유의한 차이가 존재하지 않았다($p>0.05$).

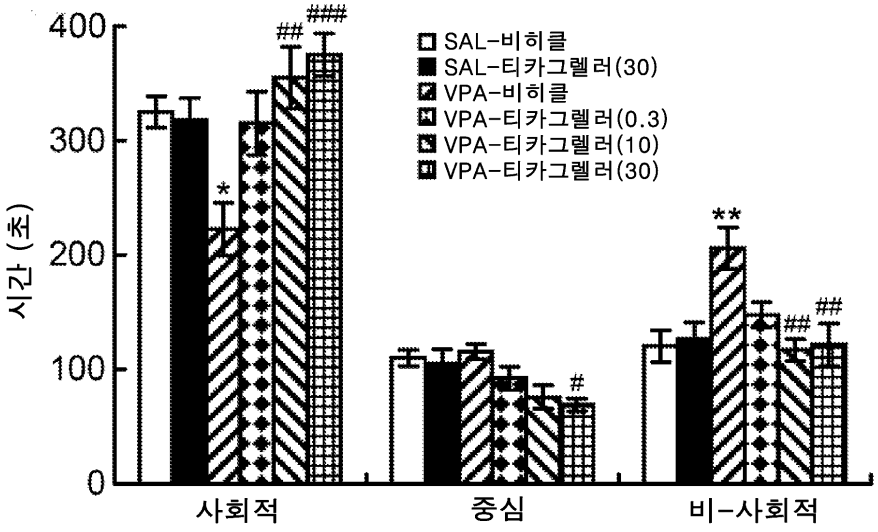
[0154] 결론: 티카그렐러 및 아연 염을 주 1회 3회 투여하면 VPA에 자궁 내 노출된 C57BL/6J 마우스에서 나타나는, 자폐증-관련 증상인, 사회성 결핍이 완화되었다. 대조군 마우스와 비교하여 VPA 그룹의 3-챔버 테스트에서 장애(impairment)가 관찰되었다. 대조적으로, 10 및 30 mg/kg의 용량으로 티카그렐러-처리된 그룹에서는, 자극 마우스(stimulus mouse)와 함께 케이지 근처("사회적" 영역)에서 보낸 시간이 유의하게 증가한 것으로 나타났다. 데이터는 관련 자폐증 동물 모델에서 티카그렐러의 출생 후 효과를 나타내며, 이는 자폐증 환자의 사회성 결핍이 향상되었음을 나타낸다.

[0155] 상기 프로토콜 중 임의의 것 또는 이의 유사한 변형은 의약품과 연관된 다양한 문서에 기재될 수 있다. 이 문서는, 제한 없이, 프로토콜, 통계 분석 계획, 연구자 브로셔, 임상 가이드라인, 약물 가이드, 위험 평가 및 중재 프로그램, 처방 정보 및 의약품과 연관될 수 있는 기타 문서를 포함할 수 있다. 이러한 문서는 유익할 수 있거나 규제 당국에 의해 설정될 수 있는 바와 같이, 키트로서 본 개시내용에 따른 ODT 또는 ODF 의약품과 함께 물리적으로 포장될 수 있다는 것이 구체적으로 고려된다.

[0156] 본 개시내용의 주제가 특징의 다양한 조합 및 하위-조합을 포함하는, 특정한 예시적인 구현예를 참조하여 상당히 상세하게 기재되고 도시되었지만, 통상의 기술자는 기타 구현예 및 이의 변형 및 수정이 본 개시내용의 범위 내에 포괄된다는 것을 용이하게 인식할 것이다. 더욱이, 이러한 구현예, 조합, 및 하위-조합의 설명은 청구된 주제가 청구범위에 명시적으로 인용된 것들 이외의 특징 또는 특징의 조합을 필요로 한다는 것을 전달하려는 의도가 아니다. 따라서, 본 개시내용의 범위는 하기 첨부된 청구범위의 사상 및 범위 내에 포괄되는 모든 수정 및 변형을 포함하는 것으로 의도된다.

도면

도면1


400
300
200
100
0
시간 (초)
SAL-비히클
SAL-티카그렐러(30)
VPA-비히클
VPA-티카그렐러(0.3)
VPA-티카그렐러(10)
VPA-티카그렐러(30)
*
##
###
#
**
##
사회적
중심
비-사회적